



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Curiethérapie prostatique à bas débit de dose :
Expérience du Centre Oscar Lambret sur 220 patients et étude
dosimétrique des récidives**

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2017 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Laurent BASSON

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ABS	American Brachytherapy Society
AFU	Association Française d'Urologie
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CBDD	Curiethérapie à bas débit de dose
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
COL	Centre Oscar Lambret
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
EAU	European Association of Urology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
e.t	Ecart-type
HDV	Histogramme dose volume
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IIEF-5	International Index of Erectile Function
INCa	Institut National du Cancer
IPSS	International Prostate Symptom Score
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRM Rec	IRM de récurrence
ISUP	International Society of Urological Pathology
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NA	Donnée manquante
NCI	National Cancer Institute
PSA	Antigène spécifique prostatique
ReclP	Portion intraprostatique de la récurrence
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SSRB	Survie sans récurrence biochimique
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons

Table des matières

Résumé	4
Introduction	5
I. Epidémiologie	5
II. Dépistage – Diagnostic individuel précoce	7
III. Bilan diagnostic et stadification	8
IV. Histoire de la curiethérapie de prostate	10
V. Indications de la curiethérapie exclusive	11
VI. Objectifs.....	14
Matériels et méthodes	15
I. Etude de la cohorte.....	15
A. Type d'étude et population	15
B. Recueil des données.....	15
C. Procédure.....	16
D. Critères de jugement	21
II. Analyse dosimétrique des récidives.....	23
A. Critères d'inclusion	23
B. Dosimétrie de la récidive	23
1. Contourage des structures d'intérêts.....	24
2. Recalage déformable	26
3. Obtention des données dosimétriques de la récidive	27
C. Critères de jugement	28
III. Ethique	29
IV. Analyse statistique.....	29
Résultats	30
I. Résultats de la cohorte	30
A. Caractéristiques des patients et du traitement	30
B. Survies	33
1. Survie sans récidive biochimique	33
2. Autres survies	36
C. Nadir du PSA et effet rebond.....	40
D. Toxicités	41
II. Dosimétrie des récidives.....	42
A. Caractéristiques des patients et du recalage déformable.....	42
B. Résultats dosimétriques	45
Discussion	49
I. Résultats principaux	49
II. Survies.....	50
III. Nadir et effet rebond.....	54
IV. Toxicités.....	57
V. Dosimétrie des récidives.....	58
VI. Perspectives	61
Conclusion	64
Références bibliographiques	65
Annexes	71

Figure 1. Radiographie de bassin après CBDD aux grains d'Iode125	10
Figure 2. Coupe axiale de la prostate lors de l'échographie préimplantatoire	17
Figure 3. Coupe axiale échographique de la dosimétrie pré-implantatoire.....	18
Figure 4. Vue 3D des grains dans la prostate après dosimétrie pré-implantatoire	18
Figure 5. Implantation des grains	19
Figure 6. Imageries post-implantatoires	20
Figure 7. Contour de la prostate sur le TDM J30.....	25
Figure 8. MORFEUS: Processus du recalage déformable	27
Figure 9. Dosimétrie post-implantatoire sur une coupe axiale du TDM J30	28
Figure 10. Courbe de la survie sans récurrence biochimique	34
Figure 11. Courbes de la SSRB selon les différents sous-groupes	36
Figure 12. Courbe de la survie globale.....	37
Figure 13. Courbe de la survie spécifique	38
Figure 14. Courbe de la survie sans métastases	38
Figure 15. Courbe de la survie sans traitement.....	39
Figure 16. Courbes de la SSRB selon l'effet rebond et le nadir	41
Figure 17. Diagramme de flux de l'étude dosimétrique des récurrences	42
Figure 18. Grille de déformation	44
Figure 19. Dosimétrie de la récurrence Cas N°4.....	47
Figure 20. Dosimétrie de la récurrence Cas N°6.....	47
Figure 21. Dosimétrie de la récurrence Cas N°8.....	48
Figure 22. Histogramme Dose Volume.....	48
Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients.....	31
Tableau 2. Caractéristiques anatomopathologiques des patients.....	32
Tableau 3. Analyses univariées et multivariées de la SSRB.....	35
Tableau 4. Principaux résultats des différentes survies	39
Tableau 5. Volumes de la prostate et des récurrences en cm ³	45
Tableau 6. Dosimétrie de la prostate et des récurrences	46
Tableau 7. Résultats de séries de patients traités par CBDD prostatique	51

RESUME

Contexte : La Curiethérapie à bas débit de dose (CBDD) est un des traitements de référence du cancer de la prostate à faible risque et de certains cancers de risque intermédiaire. La dose reçue par la prostate lors de la CBDD est un critère pronostic majeur, mais la dose reçue par les récurrences a été peu étudiée. Nous avons évalué les données de survies et de cinétique du PSA des patients traités par CBDD au Centre Oscar Lambret. Une étude dosimétrique des récurrences locales a également été effectuée.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur tous les patients traités initialement par CBDD prostatique au Centre Oscar Lambret entre 2005 et 2011. La technique du pré-implant était utilisée suivi secondairement d'une implantation de grains d'Iode125. Nous avons analysé la survie sans récurrence biochimique (SSRB), la survie globale, spécifique, sans métastases et sans traitement, ainsi que le nadir du PSA et l'effet rebond. Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse dosimétrique des récurrences locales en effectuant un recalage déformable par l'algorithme MORFEUS® entre l'IRM de récurrence et le TDM J30. La D90 et la V100 de la prostate et des récurrences ont été estimées. La survie a été estimée selon Kaplan-Meier, les comparaisons ont été faites selon le test de Student ou de Wilcoxon, le test du log rank et le modèle de Cox.

Résultats : La cohorte était constituée de 220 patients, 74% à faible risque, 25% à risque intermédiaire, 1% à haut risque. La SSRB était de 91,9% (IC95 88,2 – 95,6) à 5 ans, et 77,5% (IC95 69,4 – 86,6) à 10 ans pour un suivi médian de 7,5 ans. On notait 3 décès par cancer de la prostate (1,4%) et 7 patients en évolution métastatique (3,2%). La survie sans traitement à 10 ans était de 83,3%. Un nadir du PSA effondré (médiane 0,09 ng/mL) et la survenue d'un effet rebond (43% des patients évalués) étaient associés à une meilleure SSRB ($p < 0,001$ et $p = 0,008$). L'effet rebond mimait une récurrence biochimique chez 16 patients. La D90 de la prostate et de la portion intraprostatique des récurrences étaient < 145 Gy (110 Gy, $p = 0,002$; et 116 Gy, $p = 0,031$), ainsi que les V100 $< 95\%$ (79%, $p < 0,001$; et 67%, $p = 0,006$).

Conclusion : Les résultats de survie des patients traités par CBDD sont excellents et équivalents à ceux de la littérature. Il existait un sous-dosage au niveau des récurrences locales associé à un sous-dosage prostatique. Une analyse qualitative pourrait être effectuée pour expliquer ces sous-dosages.

INTRODUCTION

I. Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent dans les pays développés, et représente 22,1% des cancers chez l'homme en Europe. En France, le cancer de la prostate reste de loin le cancer chez l'homme dont l'incidence est la plus élevée avec 53 913 nouveaux cas estimés en 2011 (soit 26% des cancers chez l'homme) (1) (2).

Concernant la mortalité, il est placé au 3ème rang chez l'homme derrière le cancer du poumon et le cancer colo-rectal, en raison de diagnostics précoces et du meilleur pronostic de cette pathologie. La mortalité reste faible avec 8 713 décès en France en 2015 soit 10,4% des décès par cancer chez l'homme (9,5% en Europe). On note une amélioration majeure du pronostic sur les 20 dernières années. La survie nette standardisée à 5 ans (survie que l'on observerait si la seule cause de décès possible était le cancer de la prostate) est passée de 72% pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 94% pour les cas diagnostiqués en 2005-2010 (1). Elle est de 97% pour un âge au diagnostic inférieur à 75 ans, contre 65% après 84 ans.

L'âge médian au diagnostic était légèrement inférieur à 70 ans et l'âge médian au décès était de 83 ans en 2009 (1).

En 2011 on estimait la répartition d'âge au diagnostic suivante :

- 0-14 ans : <0,1% (1 cas)
- 15-49 ans : 0,6% (338 cas)
- 50-64 ans : 33,0% (17 782 cas)
- 65-74 ans : 39,7% (21 391 cas)
- 75-84 ans : 21,1% (11 358 cas)
- ≥ 85 ans : 5,6% (3 043 cas)

En 2011 on estimait la répartition d'âge au décès suivante:

- 0-14 ans : 0,0% (0 décès)
- 15-49 ans : 0,1% (12 décès)
- 50-64 ans : 6,0% (531 décès)
- 65-74 ans : 14,8% (1 315 décès)
- 75-84 ans : 38,6% (3 432 décès)
- ≥ 85 ans : 40,5% (3 603 décès)

Le taux d'incidence standardisé a quintuplé entre 1980 et 2005, passant de 24,8 à 127,1 pour 100 000 personnes-années, en raison du vieillissement de la population et du dépistage individuel par l'intermédiaire du PSA à partir de 1985. Après avoir atteint son point culminant en 2005, le taux d'incidence standardisé a progressivement diminué jusque 99,4 pour 100 000 personnes-années en 2009 (3). Il s'agit de la 1ère cause de mortalité par cancer chez l'homme après 85 ans avec un taux spécifique de mortalité projetée en 2015 de 603 pour 100 000 personnes-années (1). Le taux spécifique de mortalité correspond au nombre de décès du sous-groupe étudié (exemple : hommes de 85 ans et plus) pour une période donnée sur l'effectif de la population du même sous-groupe pendant la même période, le résultat étant rapporté au nombre de personnes-années. Il s'agit du taux spécifique de mortalité le plus élevé par cancer quelle que soit la tranche d'âge. Par exemple, le taux spécifique de mortalité du cancer du poumon est maximal pour la tranche d'âge 85 ans et plus chez l'homme, et se situe à 334 pour 100 000 personnes-années.

Le cancer de la prostate présente la proportion de cas familiaux la plus élevée, avec 20,2% des patients âgés jusque 72 ans ayant un antécédent familial de cancer de la prostate chez le père ou un frère (4). Les facteurs de risque du cancer de la prostate actuellement connus sont l'origine ethnique africaine et les antécédents familiaux avec un cancer de la prostate considéré héréditaire dans 9% des cas (5). Les dernières recommandations européennes ne proposaient aucun mode de vie ou chimioprévention pour diminuer le risque de survenue de ce cancer (5), même s'il existerait un intérêt potentiel de certains facteurs alimentaires comme le lycopène (6). L'adénocarcinome représente plus de 95% des cancers prostatiques diagnostiqués (5).

Enfin quelques mots sur la prévalence de la pathologie, incluant les cas non diagnostiqués, pour mieux cerner l'histoire naturelle de la maladie. Des séries autopsiques ont pu mettre en évidence respectivement jusque 30%, 50%, 75% et 100% de cancers prostatiques chez les hommes de 60 à 79 ans, 80 à 89 ans, 90 à 99 ans et plus de 100 ans (7) (8). Il était noté une augmentation de la prévalence selon la part de tissu prostatique analysé. Une autre série autopsique sur 164 patients sans histoire carcinologique prostatique (médiane d'âge 64 ans) retrouvait 29% de cancers prostatiques dont 53% avaient été diagnostiqués sur les biopsies prostatiques réalisées avant étude de l'ensemble de la glande (9). Dans une étude portant sur 2 950 hommes de 62 à 91 ans, 15% d'entre eux s'étaient vu diagnostiquer un cancer prostatique sur des biopsies prostatiques, dont 15% avec un score de Gleason ≥ 7 , malgré un PSA ≤ 4 ng/mL ainsi qu'un toucher rectal normal (10).

II. Dépistage – Diagnostic individuel précoce

Le dépistage du cancer de la prostate est sujet à controverse depuis de nombreuses années, le débat n'étant toujours pas tranché à ce jour. Le cancer de prostate n'est pas sujet à un dépistage organisé en France, à la différence du cancer colo-rectal ou du sein. Le dosage du PSA reste cependant largement réalisé avec au moins un dosage dans l'année chez 26.9% des hommes de plus de 40 ans en 2014 contre 30,0% en 2009 (11). La bibliographie et les quelques études de référence ne seront pas abordées dans cette introduction, le sujet nécessitant une analyse approfondie. Il convient néanmoins de rappeler que le critère de jugement le plus classiquement étudié est la mortalité spécifique et que la proportion de patients métastatiques et/ou sous hormonothérapie deviennent également des critères déterminants à prendre en compte dans un objectif d'amélioration de la qualité de vie d'une tranche de population.

L'Association Française d'Urologie (AFU) d'une part (12), l'European Association of Urology (EAU), l'European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) et l'International Society of Geriatric Oncology (SIOG) d'autre part (5), proposent dans leurs dernières recommandations respectives une stratégie de détection précoce du PSA, individualisée, après information sur les risques et

bénéfices de cette stratégie. Cette stratégie s'adresse aux patients avec une espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans chez une population jugée à risque :

- Hommes ≥ 50 ans
- Hommes ≥ 45 ans + facteur de risque familial ou ethnique

L'intervalle et la période de suivi sont à adapter à l'âge, à l'espérance de vie et au taux de PSA au dernier dosage. L'INCa a mis à disposition dans ce sens une brochure destinée à guider les médecins généralistes dans la prescription du PSA (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-premiere-prescription-du-PSA-chez-l-homme-asymptomatique>).

III. Bilan diagnostique et stadification

La suspicion diagnostique est habituellement secondaire à un dosage du PSA élevé, ou à l'existence d'une anomalie au toucher rectal. Le cancer prostatique peut également être découvert de manière plus fortuite à la suite d'une résection transurétrale de prostate ou plus rarement suite à une symptomatologie urinaire obstructive annonciatrice d'une tumeur localement évoluée.

Le toucher rectal constitue le point central de l'examen clinique avec la recherche d'une induration uni ou bilatérale plus ou moins sous forme nodulaire, ainsi qu'une éventuelle extension extra-capsulaire. Cependant, celui-ci ne permet pas la palpation de tumeurs antérieures. Il permettrait de diagnostiquer un cancer prostatique chez 30% des patients présentant un toucher rectal anormal associé à un PSA compris entre 2,6 et 4 ng/mL (13). En cas de cancer prostatique, un toucher rectal anormal serait associé à des caractéristiques plus agressives (14).

Le diagnostic repose sur l'analyse anatomopathologique. Il est donc confirmé par la réalisation de 10 à 12 biopsies prostatiques écho-guidées, habituellement par voie transrectale, la voie transpérinéale étant également possible. Celles-ci doivent être bilatérales de la base à l'apex ciblant prioritairement la prostate périphérique siège de la majorité des cancers prostatiques. Des biopsies ciblées complémentaires peuvent être ajoutées pour l'exploration de lésions suspectes cliniquement ou à l'imagerie. L'IRM multiparamétrique est recommandée en cas d'indication à une 2^{ème} série de biopsies, suite à des biopsies initiales négatives. Sa place préalablement à la série de biopsies initiales a montré des résultats prometteurs (15) (16), mais n'a pas été retenue pour le moment dans les recommandations (5) (12).

Le compte-rendu anatomopathologique doit préciser les longueurs des biopsies ainsi que la longueur de cancer pour chacune d'entre elles. Il doit mentionner le type histologique, le groupe de Grading (17) (selon le score de Gleason), et signaler la présence d'une infiltration périnerveuse ou d'embols vasculaires ainsi que la présence d'une extension extra-capsulaire si du tissu extraprostatique est visible sur les prélèvements.

La stadification est actuellement basée sur la classification TNM 2010. Les cancers prostatiques localisés sont sous-classés selon la classification de D'Amico :

- Faible risque
 - PSA \leq 10 ng/mL
 - et score de Gleason \leq 6
 - et Stade clinique T1c ou T2a
- Risque intermédiaire
 - PSA entre 10 et 20 ng/mL
 - ou score de Gleason = 7
 - ou Stade clinique T2b
- Risque élevé
 - PSA > 20 ng/mL
 - ou score de Gleason \geq 8
 - ou Stade clinique T2c

L'IRM permet de définir le stade local de la maladie en précisant la présence d'une ou plusieurs lésions visibles, l'existence d'une extension extra-capsulaire, d'une atteinte des vésicules séminales ou des organes adjacents tels que la vessie et le rectum. Elle va également effectuer le bilan ganglionnaire régional.

Pour les patients présentant un cancer prostatique localisé à faible risque ou à risque intermédiaire sans Grade 4 majoritaire, aucun autre examen n'est nécessaire. Une scintigraphie osseuse complémentaire pourra être réalisée dans les autres cas. Le TDM thoraco-abdomino-pelvien sera réservé aux patients métastatiques (5) (12).

IV. Histoire de la curiethérapie de prostate

La première radiothérapie pour un carcinome prostatique a été entreprise par un français, Octave Pasteau, en 1909, utilisant une source de radium par l'intermédiaire d'un cathéter intra-urétral (18). En 1917, Benjamin Stockwell Barringer a décrit la première curiethérapie interstitielle de prostate utilisant des aiguilles de radium avec une implantation par voie transpérinéale(19) (20). Dans les années 1950, on notait un regain d'intérêt pour la curiethérapie prostatique par un autre isotope, l'Or 198 (21). Les grains d'Iode 125 ont été introduits en 1965 et leur utilisation a été popularisée par Whitmore et Hilaris au MSKCC dans les années 1970 (22). Le premier temps de l'intervention consistait en un curage pelvien par l'urologue suivi de l'implantation par le radiothérapeute. La curiethérapie était donc associée à un curage pelvien et effectuée par voie ouverte laparotomique. Enfin en 1982, Hans Henrik Holm décrivait la technique moderne de curiethérapie prostatique avec implantation des grains d'iode 125 par voie transpérinéale, guidée par l'échographie transrectale (23).

Figure 1. Radiographie de bassin après CBDD aux grains d'Iode125



V. Indications de la curiethérapie exclusive

Le cancer de prostate localisé est un des rares cancers pour lequel le patient peut choisir son traitement parmi plusieurs stratégies dont l'efficacité thérapeutique est équivalente. La différence entre les stratégies thérapeutiques proposées résidera essentiellement dans leurs modalités de réalisation et dans leur profil respectif de toxicités (24) (25). Le choix sera en partie dicté par les préférences du patient mais peut également être influencé par la spécialité du médecin (26).

Il convient d'évaluer la fonction urinaire par le score IPSS (International Prostate Symptom Score) (27), et par la recherche d'une incontinence urinaire. Une débitmétrie peut être réalisée en complément d'investigation. L'évaluation de la fonction érectile initiale, idéalement par le score IIEF-5 (International Index of Erectile Function) (28), permettra de mieux estimer le retentissement des éventuelles thérapeutiques. Ces éléments entreront en compte dans le choix du traitement le plus adapté, au même titre que l'âge, l'état général, les comorbidités associées et la stadification de la maladie.

Récemment, en 2016, ont été publiés les résultats à 10 ans de l'étude ProtecT comparant la chirurgie, la radiothérapie externe associée à une hormonothérapie courte et la surveillance active chez des patients avec un cancer de prostate localisé diagnostiqué suite à dosage du PSA (29). Il s'agit de la seule étude randomisée comparant chirurgie et radiothérapie. Elle n'a montré aucune différence en termes de survie globale, survie spécifique, taux de récurrence et taux de métastases entre la radiothérapie externe et la chirurgie. Il n'y avait pas de différence entre la surveillance active (dont 55% ont reçu un traitement curatif au cours du suivi), la chirurgie et la radiothérapie en termes de survie globale et survie spécifique. La surveillance active était inférieure aux 2 autres modalités en termes de taux de récurrences et taux de métastases.

En revanche, il n'existe aucune étude randomisée ayant comparé la curiethérapie à bas débit de dose (CBDD) en monothérapie aux autres modalités de traitement. La CBDD a montré des résultats équivalents à la chirurgie et la radiothérapie externe lors d'études de comparaison de cohortes (30) (31). Dans l'étude de Kupelian, il s'agissait essentiellement de patients classés à faible risque selon la classification de D'Amico. Le suivi médian était de 57 mois. Par contre, dans

l'étude de D'Amico, la CBDD, qui montrait des bons résultats dans le groupe à faible risque, présentait des survies sans récurrence inférieures à la radiothérapie ou la chirurgie dans les groupes à risque intermédiaire et élevé. Le suivi médian était de 40 mois. Le suivi relativement faible ne permettait pas de tirer des conclusions à long terme.

Les bons résultats ont été confirmés à long terme dans différentes séries (32) (33) permettant d'installer la CBDD comme un traitement de référence du cancer de la prostate localisé à faible risque au même titre que la prostatectomie totale et la radiothérapie externe. La survie sans récurrence biochimique (SSRB) était de 77% à 12 ans dans la série de Potters, 89% dans le groupe à faible risque, 78% dans le groupe à risque intermédiaire. Dans la série de Sylvester, la SSRB était de 80% à 15 ans, 86% dans le groupe à faible risque, 80% dans le groupe à risque intermédiaire. Malgré l'étude de D'Amico (30), on remarquait des SSRB honorables chez les patients à risque intermédiaire dans les autres séries, confirmée dans la série de Cosset (34) avec une SSRB à 5 ans de 94% pour les patients à risque intermédiaire (PSA maximum à 15 ng/mL ou Gleason = 7, plus rarement les 2 associés). Ainsi la CBDD est considérée comme une option chez les patients à risque intermédiaire « faible ».

En 1999, l'American Brachytherapy Society (ABS) a publié des recommandations concernant la curiethérapie prostatique transpérinéale par implants de grains permanents (35), suivi un an plus tard par l'ESTRO, l'EAU et l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (36). Ils recommandaient la curiethérapie prostatique pour les tumeurs de faible risque selon la classification de D'Amico. Ce traitement était exclu pour les tumeurs de haut risque ou métastatiques. Il était à discuter au cas par cas pour les tumeurs de risque intermédiaire selon l'expérience du curiethérapeute, avec généralement un seuil admis au Gleason 7 (3+4, Grade 3 majoritaire) et PSA \leq 15 ng/mL. La présence d'une extension extra-capsulaire à l'IRM, d'une infiltration péri-nerveuse, de biopsies positives multiples ou bilatérales tendaient à ne pas retenir la curiethérapie exclusive comme traitement de première intention. La résection transurétrale de prostate ou l'existence d'un lobe médian ne constituaient pas des contre-indications absolues au traitement. Le patient devait en outre posséder une espérance de vie supérieure à 5

ans (augmentée à 10 dans les recommandations plus récentes), une prostate avec un volume inférieur à 50-60 cm³, et une bonne fonction urinaire avec un IPSS ne dépassant pas 20, idéalement inférieur à 8. L'hormonothérapie était uniquement réservée à un objectif de réduction de volume prostatique en cas de volume >50 cm³, pour permettre une implantation satisfaisante des grains.

Les recommandations américaines actualisées en 2011-2012 n'ont pas réellement évolué en termes d'indication (37) (38). Quant aux recommandations européennes de 2016 (5), elles se sont accordées sur les critères d'éligibilité suivants :

- Stade cT1c-T2a N0 M0
- Gleason 6 avec ≤ 50% biopsies envahies
- Gleason 3+4 avec ≤ 33% biopsies envahies
- PSA initial ≤ 10 ng/mL
- Volume prostatique < 50 cm³
- IPPS ≤ 12

De son côté, l'AFU en 2016 (12) acceptait un PSA jusque 15 ng/mL en cas de Gleason 6.

La technique de CBDD recommandée est une curiethérapie par implants permanents de grains d'Iode 125 ou de Palladium 103, les autres sources n'étant soit plus utilisées, soit en cours d'investigation. Concernant la dose, au même titre que pour la comparaison avec les autres traitements, il n'existe pas de données randomisées évaluant la dose optimale à prescrire. Les recommandations de prescription sont ainsi basées sur des études rétrospectives. Comme pour la radiothérapie externe (31) (39), on retrouve pour la CBDD que la SSRB est dépendante de la dose délivrée à la prostate (32) (40) (41) (42). En effet, la D90 (Dose reçue par 90% de la prostate) apparaît comme un critère pronostic majeur. Un objectif de D90 entre 140 et 180 Gy semble être le bon compromis pour obtenir une bonne efficacité et une toxicité limitée (40) (41). Ainsi, de nombreuses publications ont démontré l'importance des critères dosimétriques prostatiques sur la SSRB dont quelques exemples sont cités en référence ci-dessus mais peu se sont intéressées à la dose reçue par la récurrence.

VI. Objectifs

Le premier objectif était d'évaluer les données de survie et de cinétique du PSA chez les patients traités par CBDD pour un cancer prostatique localisé au Centre Oscar Lambret (COL) et les comparer aux données de la littérature.

L'autre objectif était de réaliser une analyse dosimétrique des récurrences locales, afin de rechercher un sous-dosage pouvant expliquer la survenue des récurrences.

MATERIELS ET METHODES

I. Etude de la cohorte

A. Type d'étude et population

Il s'agit d'une cohorte rétrospective monocentrique. La population est constituée de l'ensemble des patients pris en charge au COL, entre 2005 et 2011, pour un adénocarcinome prostatique localisé, par curiethérapie à bas débit de dose (CBDD) comme traitement curatif de première intention.

Un traitement associé par hormonothérapie ou un antécédent de résection trans-urétrale de prostate ne constituaient pas des critères d'exclusion. La stadification par l'IRM était également pris en compte lorsqu'elle était réalisée. La présence d'une extension extracapsulaire, d'une atteinte des vésicales séminales ou d'adénopathies pelviennes contre-indiquaient habituellement une prise en charge par curiethérapie. La date de point de l'analyse pour la thèse ayant été fixée au 31/12/2016, les patients traités après 2011 n'ont pas été inclus puisque leur suivi potentiel maximum était inférieur à 5 ans au moment de l'étude.

Les patients étaient généralement adressés par leur urologue référent mais pouvaient également l'être par leur médecin traitant.

B. Recueil des données

La liste des patients traités par CBDD a pu être obtenue à partir du fichier de recensement de commande des grains d'iode 125, source radioactive utilisée pour le traitement par CBDD au COL.

Les données cliniques concernant les patients ont pu être collectées à partir du dossier informatisé (SICOL : Système d'information du Centre Oscar Lambret). Les documents extérieurs au COL n'étant pas numérisés dans le dossier informatisé avant juin 2010, les dossiers papiers ont été consultés aux archives notamment pour obtenir les données anatomopathologiques.

Le suivi au COL était généralement arrêté après 5 ans de surveillance. Pour obtenir la valeur du dernier PSA réalisé, les laboratoires biologiques ont été contactés dans un premier temps. Soit le laboratoire biologique était connu dans le dossier, soit l'adresse du patient a été utilisée pour cibler géographiquement les

potentiels laboratoires biologiques où étaient réalisés les dosages. Pour la minorité de patients pour lesquels le dernier PSA n'a pas pu être mis à jour, et pour les patients n'ayant pas eu de dosage biologique récent, les médecins généralistes ou à défaut les autres médecins spécialistes suivant le patient ont été contactés pour obtenir des nouvelles du patient. En cas d'échec, une enquête mairie a été demandée.

C. Procédure

Les curiethérapies ont été réalisées par le Pr Eric Lartigau ou le Pr Philippe Nickers, avec l'assistance du radiologue le Dr François Bonodeau pour celles jusqu'au 31/12/2009. Il s'agissait d'une CBDD par l'intermédiaire de grains d'iode¹²⁵ dont la demi-vie est de 59,4 jours, et l'énergie moyenne de 28 keV.

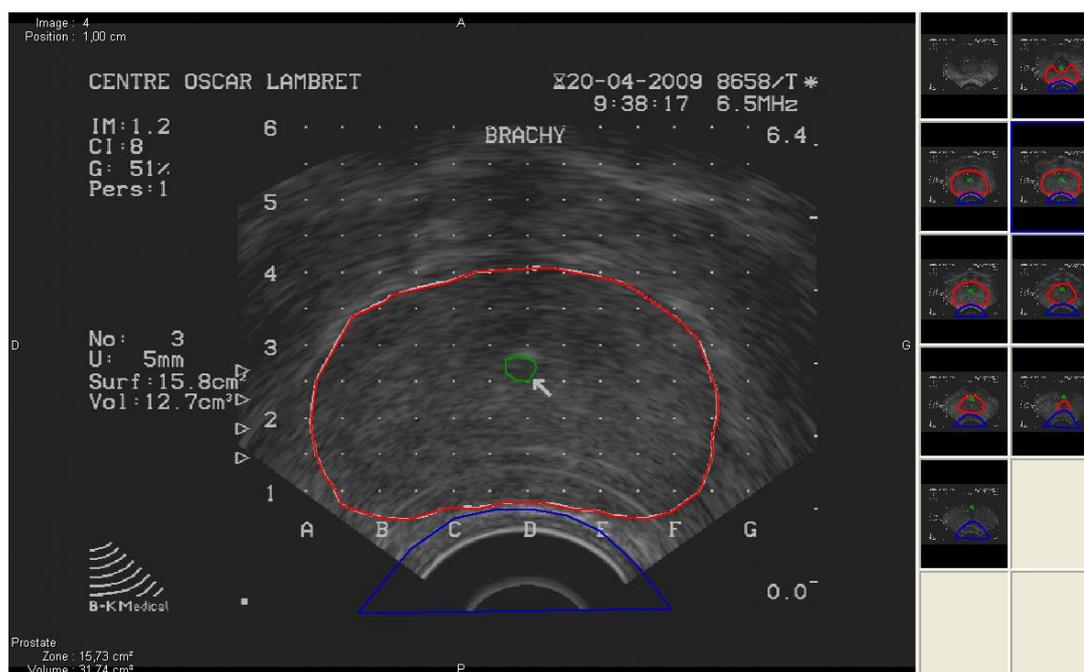
Lors de la première consultation, le radiothérapeute évaluait l'état général du patient, ses antécédents, le stade clinique et paraclinique de la maladie, la fonction urinaire (+/- IPSS et débitmétrie), le volume prostatique au toucher rectal et à l'imagerie si disponible. L'indication de traitement curatif et de curiethérapie était validée en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire).

La première étape consistait en la réalisation d'une échographie de pré-implant. L'échographie de pré-implant était faite sans anesthésie, par l'intermédiaire d'un échographe transrectal B-K (3D targetscan®) permettant de visualiser la prostate sur le plan sagittal et axial au même moment. Le patient était placé en décubitus dorsal et sondé au niveau urinaire. Un lavement rectal était effectué préalablement la veille ou le matin du geste selon l'horaire de programmation.

On évaluait alors le volume prostatique, l'absence de gêne des arches pubiennes pour l'implantation des aiguilles. Après obtention d'une bonne position avec bonne visualisation de la prostate sur toute son étendue, des coupes échographiques axiales étaient scannées tous les 5 mm et enregistrées en vue de la planification dosimétrique. Le patient rentrait alors au domicile.

La seconde étape consistait en la planification d'une dosimétrie pré-implantatoire. Les contours de la prostate, qui constituait le CTV (Clinical Target Volume), de l'urètre et du rectum étaient effectués par le radiothérapeute et/ou le radiologue Dr Bonodeau. Il n'y avait pas de marge additionnelle au contour prostatique (Figure 2).

Figure 2. Coupe axiale de la prostate lors de l'échographie préimplantatoire



Contours de la prostate (rouge), de l'urètre (vert) et du rectum (bleu). Coordonnées spatiales de 1 à 6 (antéro-postérieur) et A à G (latéralement) qui serviront de repères à l'implantation des aiguilles.

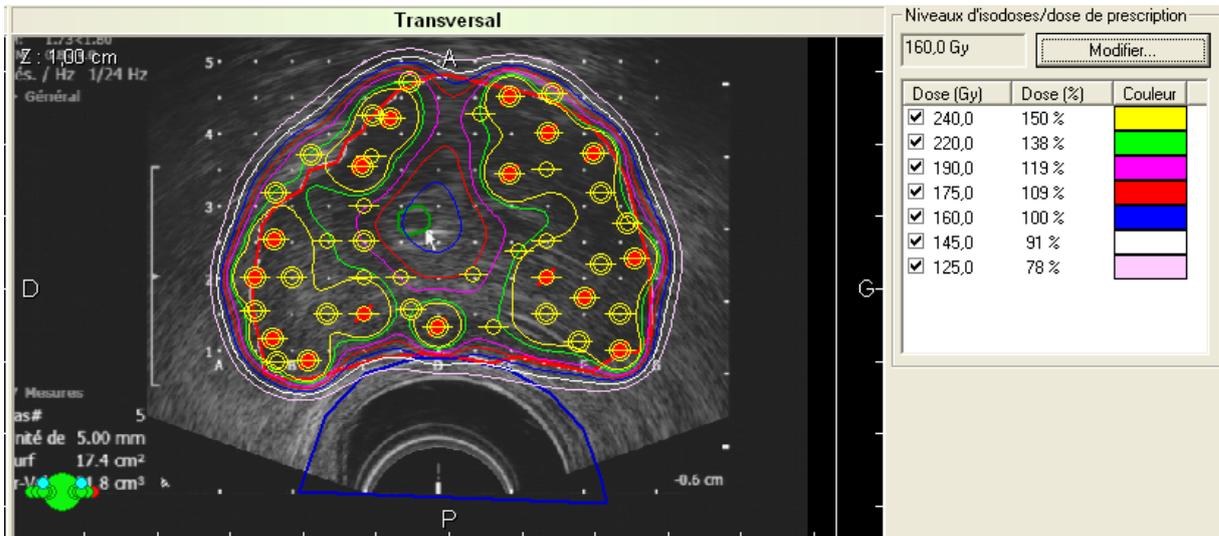
Une dosimétrie était ensuite planifiée par l'intermédiaire du logiciel Variseed® (Varian Medical Systems, Palo Alto, Californie, Etats-Unis). Les objectifs de dose à respecter étaient les suivants :

- D95 Prostate > 160 Gy
(95% de la prostate doit recevoir au moins 160 Gy)
- D98 Prostate > 145 Gy
(98% de la prostate doit recevoir au moins 145 Gy)
- Dmax Urètre < 190 Gy et idéalement <170 Gy
- D2cc Rectum < 120 Gy

La dose de prescription était ainsi de 160 Gy au pré-implant pour prendre en compte la modification des paramètres dosimétriques induite par l'œdème post-implantatoire (38) (43). L'objectif de dose de prescription était de 145 Gy au moment du scanner dosimétrique post-implantatoire à J30.

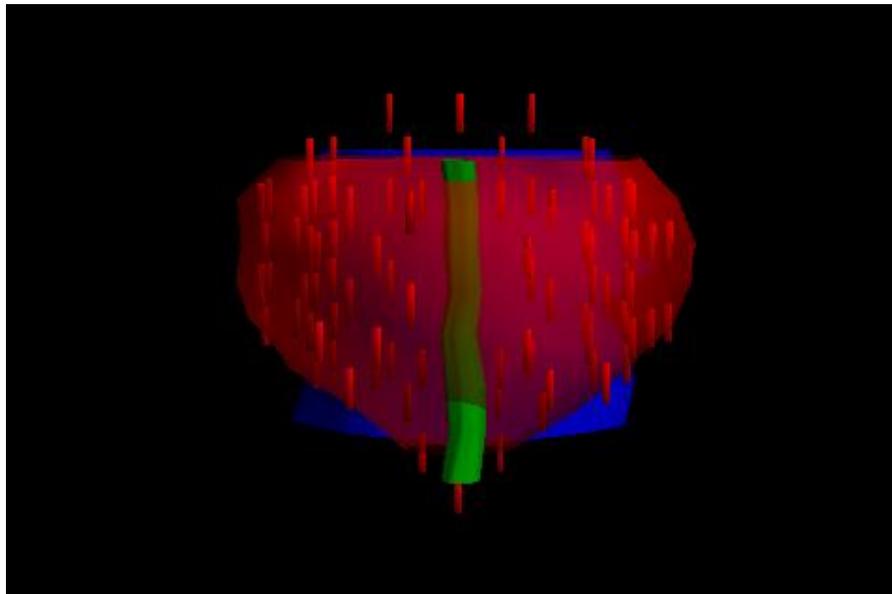
On déterminait ainsi la position des grains à implanter, leur nombre, et le nombre d'aiguilles nécessaires à partir des coupes échographiques. Une aiguille pouvait contenir de 1 à 5 grains. Une dosimétrie pré-implantatoire était ainsi obtenue (Figure 3, Figure 4).

Figure 3. Coupe axiale échographique de la dosimétrie pré-implantatoire



Point rouge : position d'un grain sur la coupe ; Point jaune : trajet d'une aiguille sans grain sur la coupe affichée.

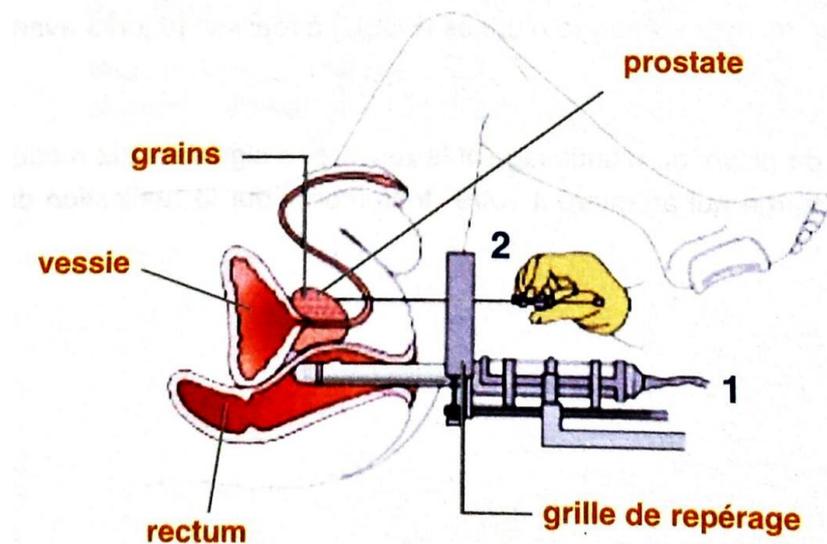
Figure 4. Vue 3D des grains dans la prostate après dosimétrie pré-implantatoire



Enfin, quelques semaines après l'échographie de pré-implant, le patient était convoqué pour l'implantation des grains. L'implantation était effectuée sous anesthésie générale par voie transpérinéale (Figure 5). La préparation était identique avec lavement rectal préalable et sondage urinaire. Le patient était placé dans la même position que lors de l'échographie de pré-implant avec recherche de l'obtention des coupes axiales et sagittales identiques à celles du pré-implant. Une

fois la position identique obtenue, les aiguilles étaient implantées par voie transpérinéale une à une à travers une grille de repérage placée en regard du périnée. Cette grille est quadrillée d'ouvertures alignées en lignes et colonnes, espacées de manière régulière, possédant chacune des coordonnées spatiales (Antéro-postérieures de 1 à 6 tous les 0.5 cm et latérales de A à G).

Figure 5. Implantation des grains



- 1) Contrôle de la position prostatique par l'échographe transrectal
- 2) Insertion des aiguilles par voie transpérinéale à travers la grille de repérage

Les grains liés étaient ainsi implantés de manière manuelle par des RAPID Strands® dans la position prédéterminée. L'implantation était donc permanente à vie. Une cystoscopie de contrôle était effectuée au décours de la procédure pour vérifier l'absence d'implantation de grains dans la vessie.

Le patient restait hospitalisé 48 heures en général (la veille et le jour de la procédure), le temps d'obtenir une reprise de la miction avec un désondage urinaire effectif habituellement le lendemain de l'intervention. Le traitement médicamenteux de sortie comprenait :

- Antibiotique : Oflocet 200 x2/j pendant 8 jours
- AINS : Biprofenid 150 x2/j pendant 8 jours
- Antisécrotoire gastrique : Ogast 15 le soir pendant 8 jours
- Alphabloquant : Xatral LP 10 le matin pendant 3 mois
- Phytothérapie : Tadenan 50 x2/j pendant 3 mois

Après l'implantation, le patient réalisait généralement l'ensemble des examens suivants (Figure 6) :

- Tomodensitométrie à J1
- Radiographie du bassin à J1
- Tomodensitométrie à J30
- IRM à J30
- Radio de thorax à J30 (pour vérifier l'absence de migrations de grains dans le poumon)

Figure 6. Imageries post-implantatoires

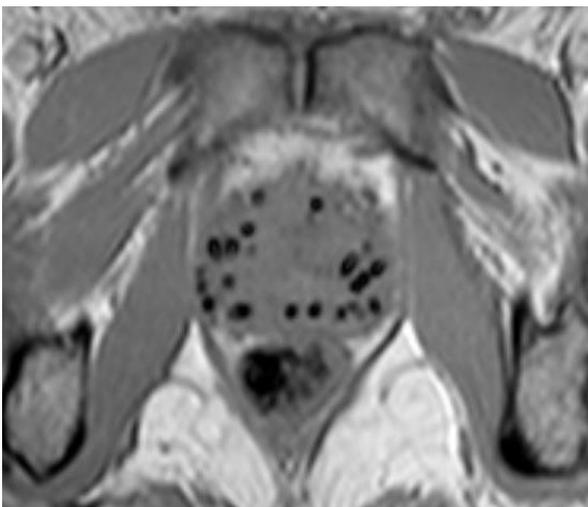
a. Radio du bassin de face à J1



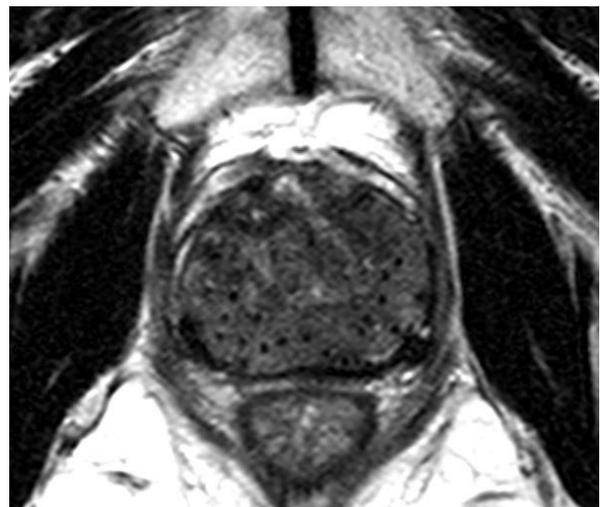
b. Coupe axiale TDM à J30



c. Coupe axiale IRM T1 à J30



d. Coupe axiale IRM T2 à J30



Les mesures de radioprotection au décours étaient les suivantes :

- Filtrer les urines pendant 1 mois
 - Les grains récupérés devant être stockés dans un pot en acier remis au patient
- Rester à plus d'un mètre des enfants et des femmes enceintes le premier mois
- Rapports protégés pendant 1 mois
- Pas de crémation pendant 3 ans

Le patient était revu 6 à 8 semaines après l'implantation pour contrôle clinique de la tolérance du traitement. La surveillance était par la suite semestrielle, clinique et biologique, alternée avec l'urologue référent, pour une durée minimale de 5 ans.

D. Critères de jugement

Nous avons évalué les critères suivants:

- Survie sans récurrence biochimique
- Survie globale
- Survie spécifique du cancer de la prostate
- Survie sans métastases
- Survie sans traitement de la récurrence
- Les toxicités suivantes : rétention urinaire, hématurie et rectorragie au moins de grade 2 selon l'échelle du NCI – CTCAE Version 4.0 (44)
- Nadir du PSA
- L'effet rebond

La survie sans récurrence biochimique était définie par la survie à partir de l'implantation des grains d'iode jusqu'à la récurrence biochimique selon les critères de Phoenix (Nadir + 2ng/mL) (45). Les patients étaient censurés à la date du dernier PSA en cas d'absence de récurrence. Les patients présentant un rebond du PSA au-dessus du seuil Nadir +2, c'est-à-dire une augmentation de celui-ci dans les suites de la curiethérapie suivi d'une décroissance en dessous du seuil de récurrence, n'ont pas été considérés comme présentant une récurrence biochimique. En cas d'absence de PSA dans le suivi, les patients étaient censurés un jour après la CBDD.

La survie globale était définie par la survie à partir de l'implantation jusqu'au décès toutes causes confondues. Les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles en l'absence de décès.

La survie spécifique du cancer de la prostate était définie par la survie à partir de l'implantation jusqu'au décès par cancer de la prostate. Les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles ou à la date de décès d'une autre cause en l'absence de décès par cancer de prostate.

La survie sans métastases était définie par la survie à partir de l'implantation jusqu'à l'apparition de métastases liées au cancer prostatique. Les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles ou à la date de décès en l'absence d'évolution métastatique prostatique. Les adénopathies régionales pelviennes n'étaient pas considérées comme métastatiques selon la classification TNM 2010.

La survie sans traitement était définie par la survie à partir de l'implantation jusqu'à la mise en place d'un traitement local, régional ou général lié à une récurrence prostatique. Les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles ou à la date de décès en l'absence de traitement.

Le nadir était défini comme la valeur la plus basse du PSA au cours du suivi. En cas de CBDD associée à une hormonothérapie, les PSA n'ont été pris en compte qu'à partir de un an après la fin de l'hormonothérapie. La date du nadir correspondait à la date du premier dosage du PSA ≤ 0.1 ng/mL ou à la date du PSA le plus bas en l'absence d'obtention d'un nadir ≤ 0.1 ng/mL.

L'effet rebond était défini conformément à la définition la plus couramment utilisée (46) à savoir une ascension du PSA ≥ 0.2 ng/mL par rapport au Nadir, suivi d'une diminution en dessous du seuil du Nadir. La date de début de l'effet rebond était la première date avec PSA \geq Nadir + 0.2 ng/mL, et la date de fin la première date avec PSA \leq Nadir. Les patients traités par hormonothérapie n'ont pas été évalués pour l'effet rebond, puisqu'il pouvait exister de manière physiologique un effet rebond lié à l'arrêt de l'hormonothérapie. Pour être évaluable, les patients

devaient avoir au moins 3 dosages du PSA disponibles dans les 3 premières années et un suivi d'au moins 3 ans, la majorité des rebonds survenant dans cette période.

II. Analyse dosimétrique des récidives

A. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude dosimétrique, les patients devaient présenter l'ensemble des critères d'inclusion suivants :

- Récidive au moins locale avec au moins une lésion visualisée à l'IRM de récidive (IRM Rec) :
 - En cas de biopsies ou prostatectomie : positivité de l'anatomopathologie en regard de la lésion
 - En l'absence de prélèvements (en raison de lésions à distance associées) : confirmation du caractère hautement suspect de récidive par le Docteur Benoit Renard, référent en IRM prostatique au COL
- TDM dosimétrique de J30 avec images disponibles
- IRM dosimétrique de J30 avec images disponibles
- IRM de récidive avec images disponibles

En cas de lésion suspecte à l'IRM avec biopsies négatives, le patient n'était pas inclus. En cas de biopsies positives en l'absence de lésion visible à l'IRM le patient n'était pas inclus.

B. Dosimétrie de la récidive

L'objectif consistait en la détermination de la dose reçue par la récidive. Au niveau temporel, le meilleur moment pour estimer la dosimétrie d'une CBDD par lode125 la plus fidèle possible se situe autour de J30 (47). La dosimétrie ne peut être calculée que sur un TDM et non sur une IRM. Pour obtenir une estimation de la dose reçue par la récidive, le principe était donc d'effectuer un recalage déformable entre l'IRM Rec où était visualisée la récidive et le TDM J30 où était estimée la dosimétrie.

Les différentes étapes pouvaient être résumées ainsi :

- Contourage de la récurrence sur l'IRM Rec
- Contourage de la prostate sur l'IRM Rec
- Contourage de la prostate sur le TDM J30 grâce à l'IRM J30
- Recalage déformable entre la prostate du TDM J30 et la prostate de l'IRM Rec
- Détermination du volume de récurrence sur le TDM J30 par l'intermédiaire du recalage déformable
- Calcul de la dosimétrie sur le TDM J30
- Obtention de la dosimétrie de la récurrence

1. Contourage des structures d'intérêts

Le contourage a été réalisé sur la console RayStation® (RaySearch Laboratories, Stockholm, Suède), conjointement avec le Docteur Benoit Renard qui a validé l'ensemble des contours réalisés.

La première étape consistait en la délimitation de la récurrence sur l'IRM Rec. Les patients étant suivis au COL, les IRM programmées dans le cadre du bilan de récurrence étaient effectuées soit sur l'IRM 3 Tesla du COL (SIGNA Discovery® MR750, General Electric, Boston, Massachusetts, Etats-Unis), soit sur l'IRM 1,5 Tesla de l'hôpital Claude Huriez (CHRU de Lille) (Intera®, Philips, Amsterdam, Pays-Bas). La récurrence étant mieux visualisée morphologiquement sur les séquences injectées dynamiques T1 (48), la délimitation de la récurrence a été réalisée sur la phase dynamique injectée de séquence T1 LAVA (COL) ou T1 écho de gradient (Huriez) offrant la meilleure délimitation de la récurrence. La phase sélectionnée pouvait varier selon les patients mais il s'agissait généralement de la phase 7 ou la phase 8 (une phase toutes les 15 secondes). Les caractéristiques des imageries réalisées (date, séquence, épaisseur de coupe, matrice, taille du pixel) sont présentées en annexe 2.

La deuxième étape consistait en la délimitation de la prostate sur l'IRM Rec. Cette délimitation était effectuée sur la séquence ayant été utilisée pour le contourage de la récurrence. En effet, l'objectif final étant d'estimer la dose reçue par la récurrence locale, le recalage déformable devait être appliqué à la séquence où la

récidive était délinéée. La délinéation prostatique a donc également été effectuée sur la phase dynamique de séquence T1 sélectionnée, mais à l'aide d'une séquence T2 réalisée lors du même examen, la prostate étant nettement mieux délimitée morphologiquement sur les séquences T2. Les 2 séquences ayant été réalisées lors du même examen, elles étaient d'emblée automatiquement liées et recalées dans le logiciel de contourage. Nous avons été vigilants à la qualité du recalage en raison de possibles décalages liés aux mouvements prostatiques ou à un changement de remplissage du rectum durant l'examen. Il s'agissait essentiellement de séquences T2 cube ou alors simples T2 (Annexe 2).

Enfin, nous avons effectué un contourage de la prostate sur le TDM J30 (Figure 7). Les limites prostatiques étant mieux visualisées sur les séquences T2 de l'IRM, nous avons effectué un recalage rigide entre le TDM J30 et la séquence T2 de l'IRM J30. L'IRM J30 était prévue dans le protocole dans l'objectif d'une meilleure détermination du volume prostatique pour obtenir une dosimétrie prostatique la plus fiable possible. Le recalage rigide automatique des logiciels de contourage étant essentiellement basé sur les repères osseux, nous avons effectué une vérification de la qualité du recalage en se basant sur les grains d'Iode125, avec correction manuelle si nécessaire. Le TDM J30 était réalisé au COL sur un TDM 16 coupes (SOMATOM® Sensation 16, Siemens, Munich, Allemagne) jusque 2010, puis sur un TDM 128 coupes (SOMATOM® Definition AS, Siemens). L'IRM J30 était réalisée au COL ou à Huriez. Les caractéristiques des imageries réalisées sont présentées en annexe 1.

Figure 7. Contour de la prostate sur le TDM J30



A gauche : coupe axiale TDM J30 ; A droite : coupe axiale IRM T2 J30. Les 2 examens sont recalés par l'intermédiaire des grains d'Iode125 permettant le contour de la prostate sur le TDM J30 à l'aide de la séquence T2 en IRM.

2. Recalage déformable

Etant donné la diminution de volume de la prostate entre le TDM J30 et la survenue de la récurrence, un simple recalage rigide sans déformation de l'image n'aurait pas été suffisant. En effet, il ferait se superposer 2 structures différentes avec des zones importantes de prostate au TDM correspondant à du tissu non prostatique à l'IRM Rec. Il a donc été décidé d'effectuer un recalage déformable entre les 2 examens.

L'objectif était de déformer la prostate de l'IRM Rec pour la faire correspondre à la prostate du TDM J30. Nous avons donc décidé en concertation avec l'équipe de physique médicale d'effectuer un recalage déformable de type MORFEUS®, sur la console Raystation®. Il s'agit d'un algorithme de recalage déformable basé sur le modèle des éléments finis, développé au Princess Margaret Cancer Center à Toronto (Canada). Il a été utilisé initialement avec un objectif de recalage multi-organes (49) mais a également été testé pour un recalage de la prostate uniquement (50). La méthode est bien décrite dans les articles de références (Figure 8). Brièvement, l'algorithme va modéliser par la méthode des éléments finis un maillage surfacique sur la prostate de l'image de référence (TDM J30) et de l'image cible (IRM Rec). Il va faire correspondre les 2 surfaces prostatiques par un champ de déformation. Les nœuds (points de maille) de la prostate de l'IRM Rec vont être projetés sur la prostate du TDM J30 en étant guidés par la déformation surfacique et en prenant en compte les propriétés biomécaniques de l'organe, c'est-à-dire sa capacité de déformation. Ainsi, on obtiendra les données de déplacement de chaque nœud intraprostatique.

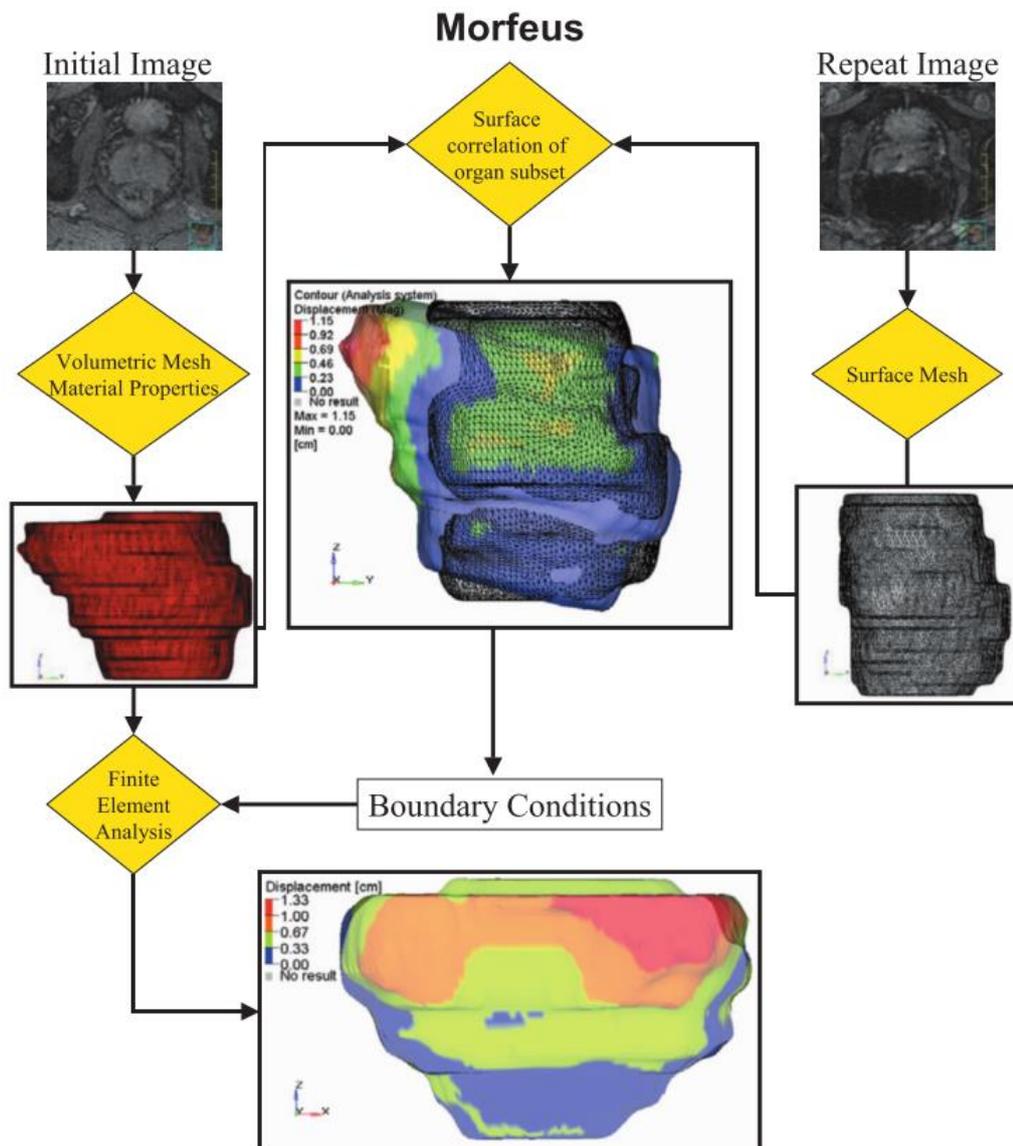
La taille de chaque voxel dans la grille de déformation était de 2,5 mm dans le plan antéro-postérieur et transverse, et de 5 mm de hauteur. Dans un premier temps, l'algorithme a appliqué un recalage rigide entre les 2 structures. La distance initiale entre les différents points de maille correspondants a été obtenue à cette étape. Ensuite, il a effectué le recalage déformable. La nouvelle distance entre les différents points de maille a été recalculée.

Etant donné les possibles déplacements des grains d'Iode au sein de la prostate, ceux-ci n'ont pas pu être considérés comme des points de référence pour contrôler la qualité du recalage déformable. Ainsi, l'évaluation de la qualité du recalage a été réalisée par simple contrôle visuel, et par l'indice de chevauchement Dice. L'indice Dice est défini par la formule suivante (les volumes A et B

correspondant au volume prostatique du TDM J30 et au volume prostatique déformé de l'IRM Rec) :

$$\text{Dice} = \frac{2(A \cap B)}{A + B}$$

Figure 8. MORFEUS: Processus du recalage déformable



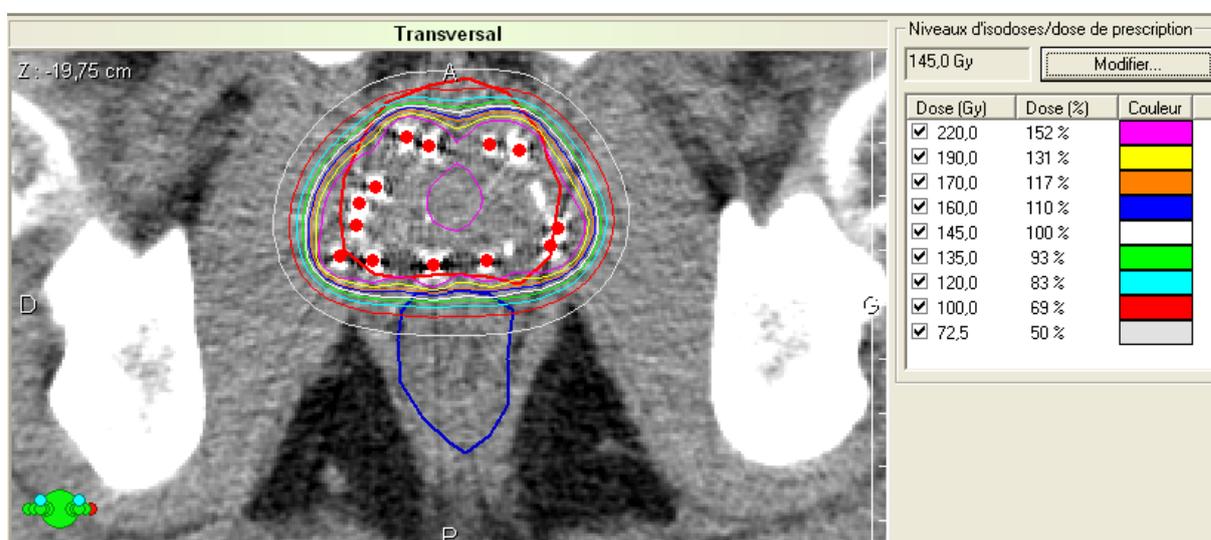
Adapté à partir de Brock et al, 2008, Medical Physics (50)

3. Obtention des données dosimétriques de la récive

Le contour de la récive a pu être copié de l'IRM Rec vers le TDM J30 par l'intermédiaire du recalage déformable effectué. La dosimétrie du TDM J30 a été calculée par l'intermédiaire du logiciel Variseed® V8.0. L'information du nombre de

grains implantés était donnée au logiciel qui effectuait ensuite une reconnaissance automatique des grains sur l'ensemble des coupes scannographiques axiales importées. Un manipulateur en électroradiologie vérifiait ensuite la bonne détermination des grains et corrigeait manuellement si besoin en modifiant, supprimant ou ajoutant la position des grains. Le logiciel calculait ensuite la répartition de la dose en fonction des données fournies sur l'activité radioactive des grains (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La dosimétrie était transférée sur aystation® pour pouvoir l'appliquer à la récidive. Les données dosimétriques ont donc pu être observées et recueillies.

Figure 9. Dosimétrie post-implantatoire sur une coupe axiale du TDM J30



Identification par le logiciel Variseed® des grains d'Iode représentés par un point rouge. Contour de la prostate (rouge) et du rectum (bleu).

C. Critères de jugement

Nous avons évalué les critères dosimétriques classiques que sont :

- La D90 (Dose reçue par 90% du volume d'intérêt)
- La V100 (Pourcentage du volume d'intérêt recevant 145 Gy soit 100% de la dose de prescription)

Ces indices dosimétriques ont été calculés pour :

- La prostate
- La récidive
- La portion intraprostatique de la récidive (ReclP)

Ils devaient respecter les objectifs de prescription communément admis (43):

- $D_{90} > 145 \text{ Gy}$
- $V_{100} \geq 95\%$

Nous avons décidé d'étudier la portion intraprostatique en supposant que la récurrence initiale était intraprostatique et qu'elle s'était étendue secondairement en extraprostatique.

Nous avons également observé et comparé les volumes prostatiques, de la récurrence et de la ReclP au moment du TDM J30 et de l'IRM Rec.

III. Ethique

Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, il n'y avait pas de nécessité pour un consentement écrit de la part des patients, s'agissant d'une étude rétrospective monocentrique.

IV. Analyse statistique

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médiane, valeurs extrêmes et/ou moyenne et écart-type (e.t) pour les variables continues.

Les différentes survies ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, les durées de suivi par la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les survies ont été comparées selon les sous-groupes par le test du log rank, et le hazard ratio respectif a été obtenu par le modèle de Cox. Les variables avec $p < 0,2$ en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée en cas d'absence de corrélation avec d'autres co-variables incluses.

Les variables continues ont été comparées selon le test t de Student, ou le test de Wilcoxon selon les effectifs et la distribution des variables. Les variables appariées ont été comparées par les mêmes tests appariés. Le seuil de significativité a été fixé à $p=0,05$. Nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Pearson ou de Kendall selon le type de variable pour les calculs de corrélations.

Le logiciel utilisé pour les analyses statistiques était le logiciel R Core Team version 3.4.0 (2017). R : A language and environment for statistical computing.

RESULTATS

I. Résultats de la cohorte

A. Caractéristiques des patients et du traitement

Du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2011, 221 patients ont bénéficié d'un traitement par CBDD par Iode125 au COL. Un patient a été exclu de l'analyse puisqu'il avait été traité en première intention par hormonothérapie. La curiethérapie n'avait été envisagée qu'en deuxième intention après progression sous hormonothérapie ayant été prescrite pendant 6 ans. Ainsi, au total, 220 patients ont été inclus dans l'analyse.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 1. La médiane d'âge était de 65 ans. Le PSA initial était inférieur à 10 ng/mL pour 200 patients (91%), il s'agissait essentiellement de stade cT1c (160 patients, 74%) ou cT2a (52 patients, 24%). Le score de Gleason était inférieur ou égal à 6 pour 181 patients (82%), égal à 7 pour les 39 autres patients (18%) dont 34 patients avec un Gleason 3+4 et 5 patients avec un Gleason 4+3. La majorité des patients, 159 patients (74%), était classée de faible risque selon D'Amico, 55 patients (25%) de risque intermédiaire et 2 patients (1%) de haut risque en raison d'un stade cT2c.

Les caractéristiques anatomopathologiques complémentaires sont décrites dans le Tableau 2. Il n'a pas été décrit d'extension extracapsulaire ou d'embols vasculaires sur les biopsies. Le compte-rendu anatomo-pathologique était manquant pour 5 patients. Potentiellement 80 patients étaient éligibles à une surveillance active selon les indications des recommandations européennes publiées postérieurement à la période de traitement des patients (5).

Concernant le bilan d'extension, respectivement au moins 109 patients (50%) et 63 patients (29%) ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse et d'un TDM abdomino-pelvien ne mettant pas en évidence de lésions secondaires ganglionnaires ou plus à distance. L'IRM prostatique et ganglionnaire a été réalisée chez au moins 173 patients (79%) dont 56 (32%) au CHRU de Lille ou au COL. Une extension extracapsulaire a été décrite chez seulement un patient (0,5%), et une atteinte des vésicules séminales également chez un autre patient (0,5%). Il n'y avait pas mention d'adénopathies. D'autres patients ont probablement bénéficié de ces examens

complémentaires, mais l'information a pu ne pas être notifiée dans le dossier médical.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients

Caractéristiques	Médiane (Min – Max) ou Effectif (Pourcentage)
N = 220	
Age	65 (44 – 85)
<60	62 (28%)
60-69	104 (47%)
≥70	54 (25%)
Stade clinique (4 NA)	
T1b	1 (0,5%)
T1c	160 (74%)
T2a	52 (24%)
T2b	1 (0,5%)
T2c	2 (1%)
PSA initial (ng/mL)	6,02 (1,58 – 20,0)
<4	16 (7%)
4-10	184 (84%)
≥10	20 (9%)
Gleason	
4	3 (1%)
5	31 (14%)
6	147 (67%)
7 (3 + 4)	34 (15%)
7 (4 + 3)	5 (2%)
Hormonothérapie associée	35 (16%)
Stade D'Amico (4 NA)	
Faible risque	159 (74%)
Risque intermédiaire	55 (25%)
Haut risque	2 (1%)
Eligible à une Surveillance active⁽⁵⁾ (14 NA)	
Oui	80 (39%)
Non	126 (61%)
Volume initial de la prostate (cm³)	34 (19 – 63)

NA : données manquantes

Une hormonothérapie a été prescrite chez 35 patients (16%). Il s'agissait d'un blocage androgénique complet chez 20 patients (60%), d'un traitement par agoniste seul chez 6 patients (18%), et d'un traitement anti-androgénique simple chez 7 patients (21%). L'hormonothérapie a été initiée à but thérapeutique par le médecin traitant ou l'urologue référent dans 71% des cas (25 patients), dans un objectif de réduction volumique dans 23% des cas (8 patients), et en traitement d'attente dans le cadre d'une réflexion thérapeutique ou d'une prise en charge d'une autre comorbidité dans 6% des cas (2 patients). L'hormonothérapie a été initiée en médiane 5 mois avant la radiothérapie (2 à 20 mois), avec une durée médiane de 9 mois (3 à 24 mois).

Tableau 2. Caractéristiques anatomopathologiques des patients

Caractéristiques anatomopathologiques	Médiane (Min – Max) ou Effectif (Pourcentage)
N=220	
Nombre de biopsies positives (9 NA)	2 (1 – 9)
≤2	121 (57%)
>2	90 (43%)
% biopsies positives (13 NA)	17% (3 – 100)
<50%	188 (91%)
≥50%	19 (9%)
Bilatéralité (15 NA)	65 (32%)
Longueur maximale (32NA)	4 mm (0,5 – 15)
≤3 mm	94 (48%)
>3 mm	101 (52%)
% maximal d'atteinte sur une biopsie (32NA)	33% (5 – 100)
≤50%	140 (74%)
>50%	48 (26%)
Longueur totale envahie (22NA)	6 mm (0,5 – 64)
% Longueur totale envahie (34NA)	4% (0,3 – 41)
Invasion périnerveuse (88 NA)	16 (12%)

NA : Données manquantes

Le volume prostatique médian, évalué par l'échographie pré-implantatoire ou à défaut par l'IRM, était de 34 cm³, avec 18 patients ayant un volume ≥ 50 cm³ (8%). Le délai médian entre les biopsies prostatiques et la CBDD était de 4 mois (1,5 mois à 33 mois). La CBDD a été réalisée pour 85% dans les 6 mois post biopsies, pour

13% entre 6 mois et un an, et seulement 4 patients (2%) à plus de 1 an, dont 3 à moins de 13 mois. Le patient ayant eu un délai de 33 mois a été pris en charge dans l'intervalle pour un cancer du rectum, avec hormonothérapie d'attente. Le délai médian entre l'échographie de pré-implant et la CBDD était de 25 jours (0 à 102 jours).

B. Survies

1. Survie sans récurrence biochimique

Le suivi médian pour la SSRB était de 7,5 ans. La SSRB à 5 ans était de 91,9% (IC95 88,2 – 95,6), à 8 ans de 83,7% (IC95 78,1 – 89,6) et à 10 ans de 77,5% (IC95 69,4 – 86,6) (Figure 10, Tableau 4). Le délai médian de survenue de la récurrence biochimique après CBDD était de 4,4 ans (8 mois à 10,6 ans).

On comptait 33 récurrences biochimiques au cours du suivi (15%):

- 19 récurrences locales exclusives
- 2 récurrences ganglionnaires régionales exclusives
- 3 récurrences locales et ganglionnaires régionales
- 1 récurrence locale et ganglionnaire métastatique
- 1 récurrence locale, ganglionnaire et métastatique osseuse
- 5 n'ont pas eu de bilan de récurrence
- 2 en cours de bilan dont une probable récurrence locale et une autre locale et ganglionnaire régionale.

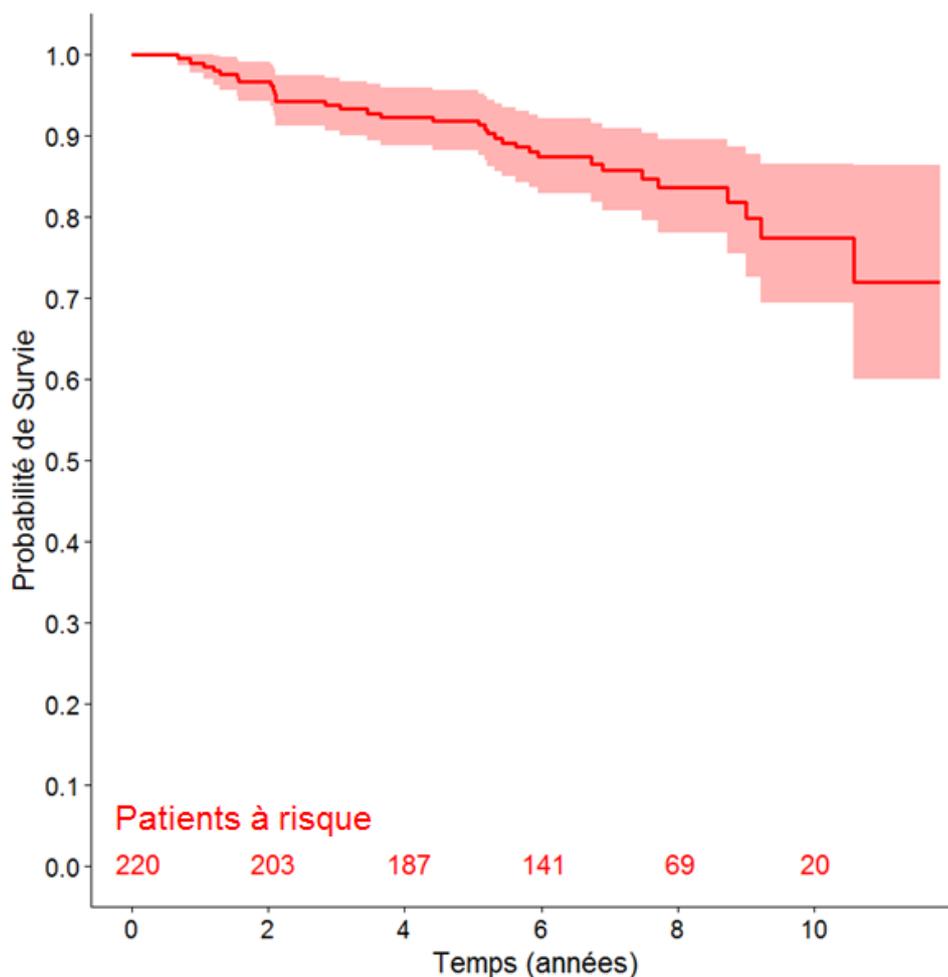
En cas de stade clinique cT1 (n=161), la SSRB à 5 ans était de 93,4% (IC95 89,6 – 97,5), à 8 ans de 85,3% (IC95 79,1 – 92,0) contre 86,6% (IC95 85,5 – 99,8) à 5 ans et 79,8% (IC95 68,0 – 93,6) à 8 ans en cas de stade clinique cT2 (n=55), p=0,10.

Selon le PSA pré-thérapeutique, la SSRB à 5 ans était de 94,3% (IC95 90,0 – 98,8), à 8 ans de 89,8% (IC95 84,0 – 96,1) en cas de dosage initial < 6ng/mL (n=108). Par contre la SSRB était de 89,4% (IC95 83,6 – 95,5) à 5 ans et de 76,6% (IC95 67,1 – 87,4) à 8 ans en cas de dosage initial ≥ 6ng/mL (n=112), p=0,03.

En cas de score de Gleason total ≤ 6 (n=181), la SSRB à 5 ans était de 93,6% (IC95 90,1 – 97,4), à 8 ans de 84,3% (IC95 78,1 – 90,9) contre 83,4% (IC95 72,1 – 96,5) à 5 ans et 80,5% (IC95 68,4 – 94,6) à 8 ans en cas de Gleason total égal à 7 (n=39), p=0,055.

Concernant la stadification de D'Amico, un risque faible (n=159) était associé à une SSRB à 5 ans de 94,1% (IC95 90,4 – 97,9), et à 8 ans de 84,9% (IC95 78,3 – 92,1). Un risque intermédiaire ou élevé (n=57) présentait une SSRB à 5 ans de 85% (IC95 75,9 – 95,1) et à 8 ans de 81% (IC95 71,0 – 92,3), p=0,065. Les survies à 10 ans ne sont pas décrites dans les analyses en sous-groupes étant donné le faible nombre de patients à risque dans certains sous-groupes.

Figure 10. Courbe de la survie sans récidive biochimique



Les principaux résultats des tests comparatifs des sous-groupes en univarié et multivarié sont présentés dans le Tableau 3 et dans la Figure 11. Seul le PSA en variable continue était associé à un $p < 0,05$. Le stade clinique, le score de Gleason et la stadification de D'Amico avaient un $p < 0,2$. Un nombre de biopsies positives supérieur à 50% était également associé à un $p < 0,2$.

L'âge, l'hormonothérapie et les autres caractéristiques anatomopathologiques que celles citées ci-dessus (bilatéralité, longueur maximale, longueur totale,

engainements périnerveux) n'ont pas été retrouvés comme étant de potentiels facteurs de risque de récurrence biochimique.

Nous avons inclus dans l'analyse multivariée le stade clinique, le PSA et le score de Gleason. La stadification de D'Amico n'a pas été incluse étant très dépendante du score de Gleason dans notre cohorte. Concernant le pourcentage de biopsies positives, il n'a pas été inclus non plus car il existait 13 patients avec des données manquantes dont 4 récurrences ce qui réduisait la puissance de l'analyse multivariée, puisqu'on admet classiquement qu'il faut idéalement au minimum 10 évènements par variable explicative.

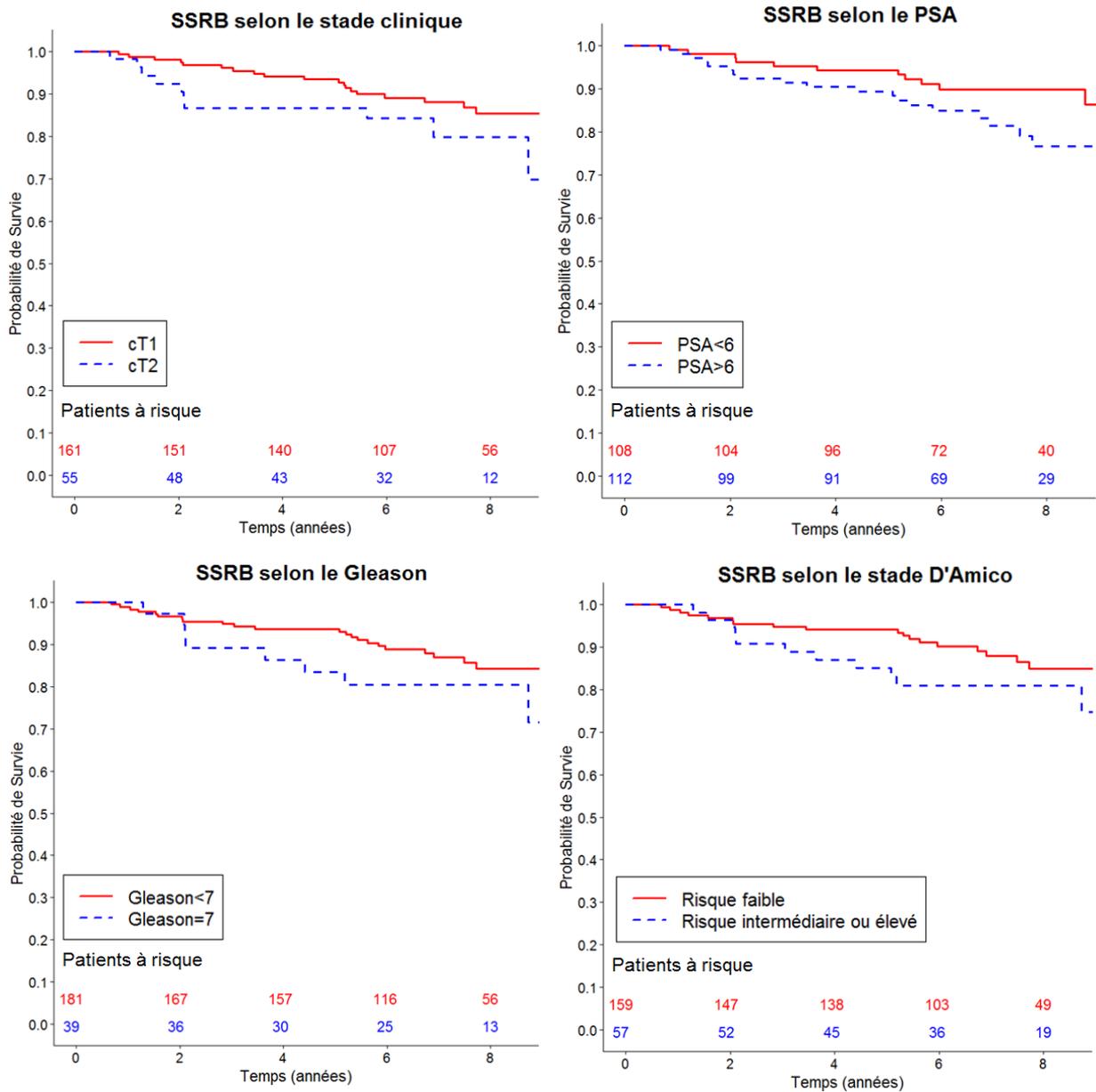
Tableau 3. Analyses univariées et multivariées de la SSRB

Caractéristiques	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p
Stade clinique (cT1 vs cT2)	1,82 (0,88 – 3,80)	0,10	1,52 (0,71 – 3,23)	0,28
PSA (variable continue)	1,13 (1,01 – 1,26)	0,03**	1,12 (1,003 – 1,25)	0,043**
Gleason (≤ 6 vs ≥ 7)	2,04 (0,97 – 4,29)	0,055	1,91 (0,89 – 4,12)	0,097
Biopsies positives ($\leq 50\%$ vs $>50\%$)	2,29 (0,87 – 6,06)	0,09	-	-
Stade D'Amico (faible vs intermédiaire/haut)	1,92 (0,95 – 3,90)	0,065	-	-
Indication surveillance active	0,61 (0,28 – 1,33)	0,21	-	-

** p<0,05

En analyse multivariée, seul le PSA restait significativement associé au risque de récurrence biochimique avec un Hazard Ratio à 1,12 (p=0,043) soit une augmentation du risque de récurrence biochimique de 12% pour chaque augmentation 1 ng/mL.

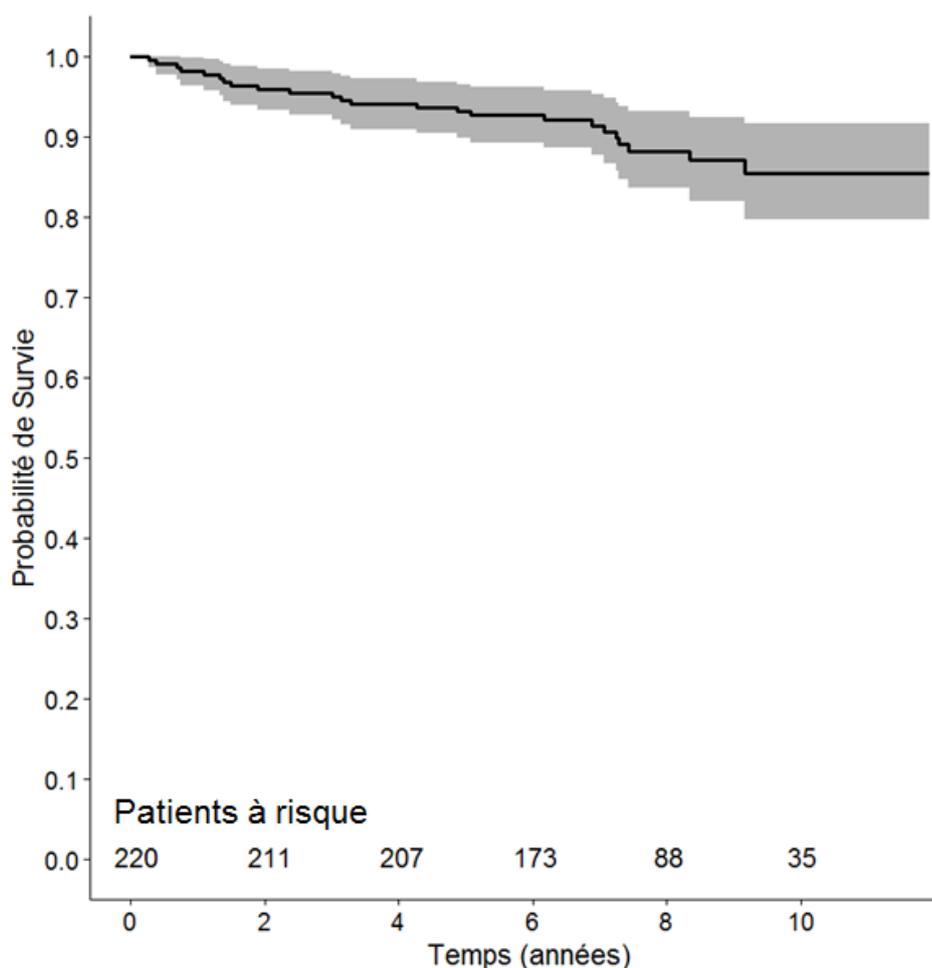
Figure 11. Courbes de la SSRB selon les différents sous-groupes



2. Autres survies

Le suivi médian pour la survie globale était de 7,8 ans. La survie globale à 5 ans était de 93,2% (IC95 89,9 – 96,6), à 8 ans de 88,3% (IC95 83,6 – 93,2) et à 10 ans de 85,5% (IC95 79,7 – 91,8) (Figure 12, Tableau 4). On comptait 24 décès au cours du suivi (10,9%), 12 d'étiologie cancéreuse dont 3 prostatique, 3 d'étiologie infectieuse, 2 d'étiologie cardio-vasculaire. La cause du décès était manquante pour 7 patients.

Figure 12. Courbe de la survie globale



Il existait donc au cours du suivi 3 décès secondaires à l'évolution du carcinome prostatique (1,4%). Les patients décédés ont présenté initialement une récurrence exclusivement locale pour 2 d'entre eux, et une récurrence ganglionnaire exclusive pour le 3^{ème}, respectivement à 12, 25 et 10 mois de la CBDD. Il s'agissait de patients à faible risque pour 2 d'entre eux, et à risque intermédiaire pour le 3^{ème} (Gleason 4+3=7). La survie spécifique à 5 ans était de 100%, à 8 ans de 99,3% (IC95 97,8 – 100) et à 10 ans de 96,5% (IC95 92,4 – 100) (Tableau 4).

Une évolution métastatique est survenue chez 7 patients (3,2%) soit 21% des patients ayant présenté une récurrence biochimique. Hormis les 3 patients décédés, l'évolution était considérée comme métastatique en raison d'adénopathies inguinales pour 2 patients, d'adénopathies lombo-aortiques pour 1 patient et de lésions secondaires osseuses pour 1 patient. La survie sans métastases à 5 ans était de 97,6% (IC95 95,5 – 99,7), à 8 ans de 97,1% (IC95 94,8 – 99,4) et à 10 ans de 94,9% (IC95 90,3 – 99,8).

Figure 13. Courbe de la survie spécifique

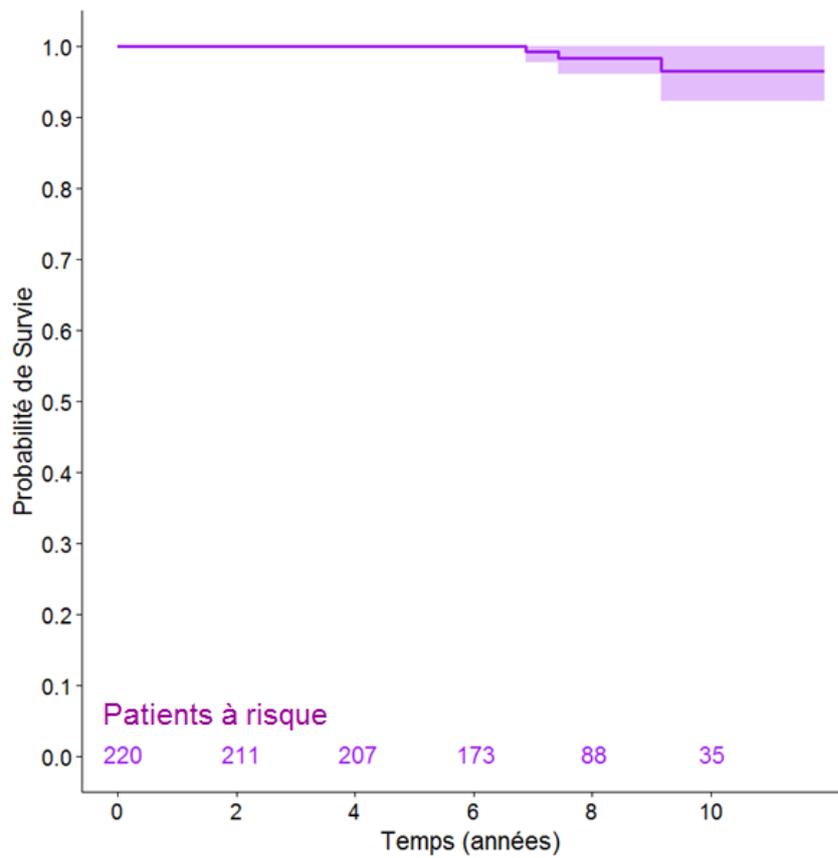
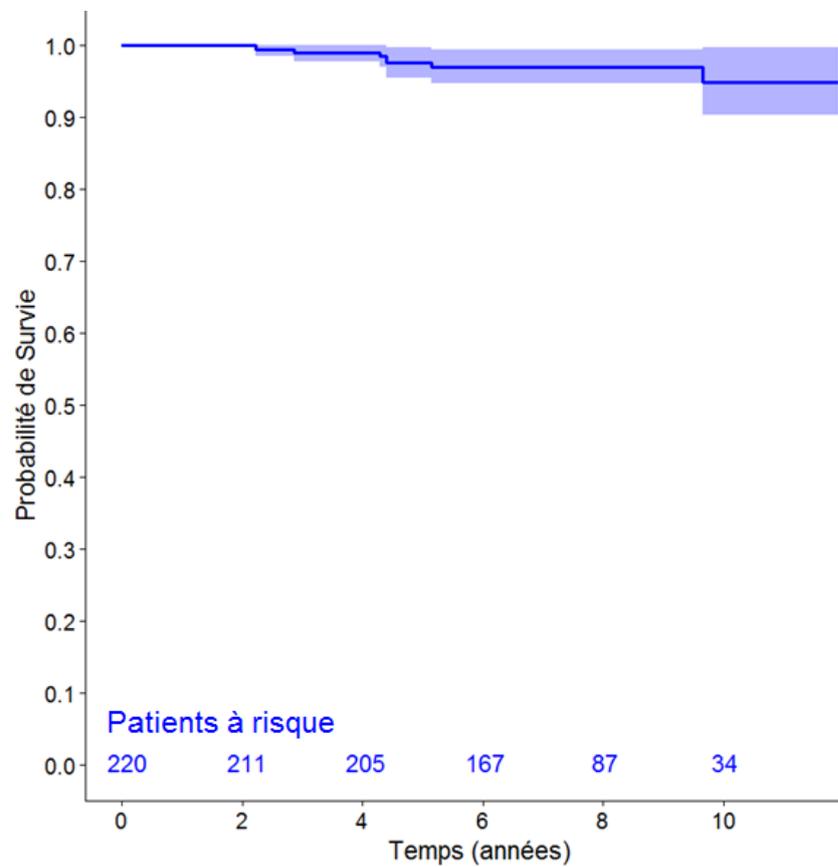


Figure 14. Courbe de la survie sans métastases

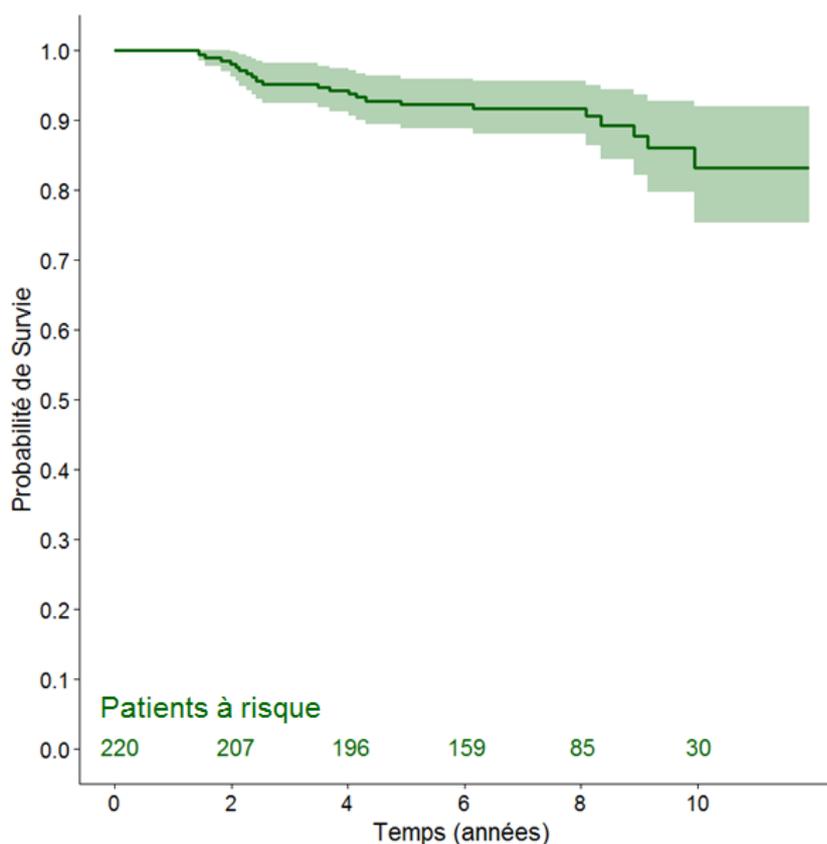


Au cours du suivi, 22 patients ont bénéficié d'un traitement de leur récurrence soit 67% des patients ayant récidivés, et 85% des patients ayant complété leur bilan de récurrence. Il s'agissait d'une prostatectomie dans 8 cas ; d'une radiothérapie dans 6 cas, dont 5 par radiothérapie stéréotaxique Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, Californie, Etats-Unis), 1 par radiothérapie conformationnelle ganglionnaire, et 4 sur les 6 en association à une hormonothérapie; d'HIFU associé à une résection trans-urétrale de prostate dans 1 cas ; et d'une hormonothérapie dans 7 cas. La survie sans traitement à 5 ans était de 92,4% (IC95 88,8 – 96,0), à 8 ans de 91,8% (IC95 88,1 – 95,6) et à 10 ans de 83,3% (IC95 75,4 – 92,0) (Figure 15, Tableau 4).

Tableau 4. Principaux résultats des différentes survies

Critères de jugement	Survie à 5 ans	Survie à 8 ans	Survie à 10 ans
SSRB	91,9%	83,7%	77,5%
Survie globale	93,2%	88,3%	85,5%
Survie spécifique	100%	99,3%	96,5%
Survie sans métastases	97,6%	97,1%	94,9%
Survie sans traitement	92,4%	91,8%	83,3%

Figure 15. Courbe de la survie sans traitement



C. Nadir du PSA et effet rebond

Le nadir du PSA n'a pas pu être évalué chez 4 patients. Le nadir médian était de 0,09 ng/mL (<0,01 à 3,43 ng/mL). Respectivement 119 (55%), 152 (70%), 179 (83%) et 194 patients (90%) ont atteint un nadir \leq 0,1 ; 0,2 ; 0,5 et 1 ng/mL. Le nadir médian des patients ayant récidivé était de 0,9 ng/mL. Le délai médian d'obtention du nadir après CBDD était de 3,5 ans (4 mois à 10 ans). Le nadir était atteint à plus de 5 ans de la CBDD chez 52 patients (24%).

Parmi les 22 patients n'ayant pas eu de nadir \leq 1 ng/mL au cours du suivi, 16 (73%) ont présenté une récurrence. Au contraire, en cas de nadir \leq 0,1 ng/mL, la probabilité de récurrence était extrêmement faible avec seulement 1 récurrence sur 119 cas. La SSRB à 8 ans en cas nadir \leq 0,1 ; 0,2 et 0,5 ng/mL était respectivement de 100%, 97,4% et 93,9%. En cas de nadir $>$ 0,5 ng/mL, la SSRB à 8 ans était de 22,8% (Figure 16). Un nadir plus élevé était associé à une moins bonne SSRB, avec un hazard ratio à 5,4 ($p < 0,001$).

Concernant l'effet rebond, 167 patients (76%) répondaient aux critères d'inclusion pour son évaluation. Celui-ci est survenu chez 43% des cas (72 patients). Certains patients ont même présenté un effet rebond à plusieurs reprises au cours du suivi, respectivement 2 et 3 fois chez 6 et 3 patients (8% et 4% des cas avec effet rebond). Les caractéristiques de l'effet rebond étaient les suivantes :

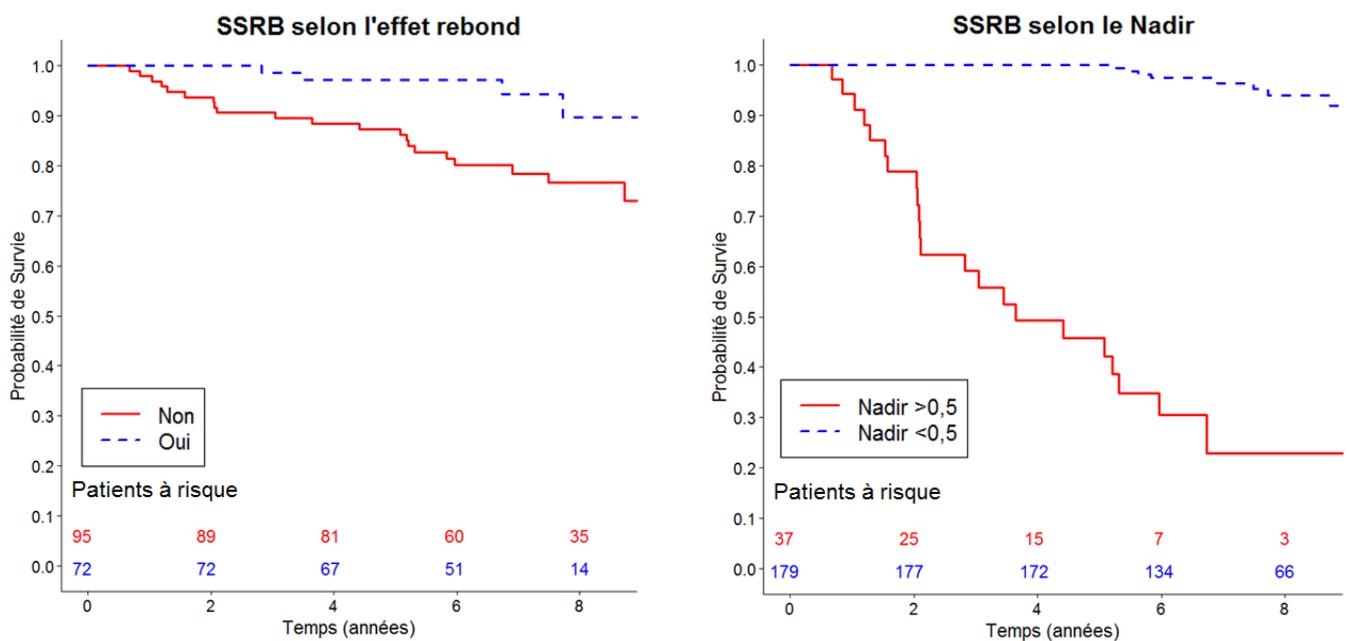
- Nadir médian avant rebond : 1,22 ng/mL (0,04 à 3,69 ng/mL)
- Délai de survenu médian après CBDD : 17 mois (5 à 57 mois)
- Durée médiane : 12 mois (1 à 39 mois)
- Amplitude médiane : 0,58 ng/mL (0,21 à 8,57 ng/mL).

On notait un effet rebond avec une amplitude dépassant les 2 ng/mL chez 16 patients soit 10% des patients évalués, ce seuil correspondant à la définition de la récurrence biochimique. Le délai médian avant PSA dépassant le nadir + 2 ng/mL était de 16 mois (10 à 28) contre 53 mois (10 à 127) en cas de récurrence biochimique ($p < 0,001$). De même, le nadir médian avant rebond était de 1,72 ng/mL (0,81 à 3,25), contre un nadir médian avant récurrence de 0,9 ng/mL (0,05 à 3,43) ($p = 0,014$). La durée médiane de maintien du PSA au-dessus du nadir + 2 ng/mL était de 6,4 mois (1,3 à 17,6) dont seulement 2 au-dessus de 12 mois (12,5%).

Seulement 18% des cas ayant récidivé (5 patients) ont présenté un effet rebond contre 48% des cas sans récidive (67 patients). L'effet rebond était donc associé à une diminution du risque de récurrence, la SSRB à 5 ans étant de 98,6% en cas d'effet rebond contre 87,3% en l'absence ($p=0,008$) (Figure 16).

Parmi les 72 patients ayant présenté un effet rebond, un bilan a été réalisé chez 15 patients (21%) pour rechercher ou éliminer une récurrence, dont 10 (63%) parmi les 16 patients ayant présenté un effet rebond mimant une récurrence biochimique (amplitude ≥ 2 ng/mL). Une IRM prostatique a été réalisée chez 13 patients, avec description d'une lésion suspecte ou douteuse dans 4 cas (31%), une TEP choline chez 8 patients avec description d'une hyperfixation suspecte ou douteuse dans 4 cas (50%) et enfin des biopsies prostatiques chez 4 patients avec description de biopsies positives dans 3 cas (75%). Certains patients ont également eu une scintigraphie osseuse et/ou un TDM abdomino-pelvien.

Figure 16. Courbes de la SSRB selon l'effet rebond et le nadir



D. Toxicités

Une hématurie de grade 2 est survenue chez 0,9% des cas (2 patients) respectivement moins d'un mois et à 7 mois de la CBDD. On notait une rectorragie de grade 2 chez 3,6% des cas (8 patients) survenue dans un délai médian de 19 mois après la CBDD (2 à 63 mois). Aucun patient n'a présenté d'hématurie ou rectorragie de grade >2 .

Une rétention urinaire de grade ≥ 2 est survenue chez 8,6% des cas (19 patients) dont 5,5% de grade 2 (12 patients) et 3,2% de grade 3 (7 patients). Le délai médian était de 22 jours dans les suites de la CBDD (2 jours à 4 ans), avec seulement 2 patients (0,9%) à plus de 1 an de la CBDD. La durée médiane de dérivation urinaire par sonde urinaire ou cathéter sus-pubien était de 2 mois (6 jours à 10 mois).

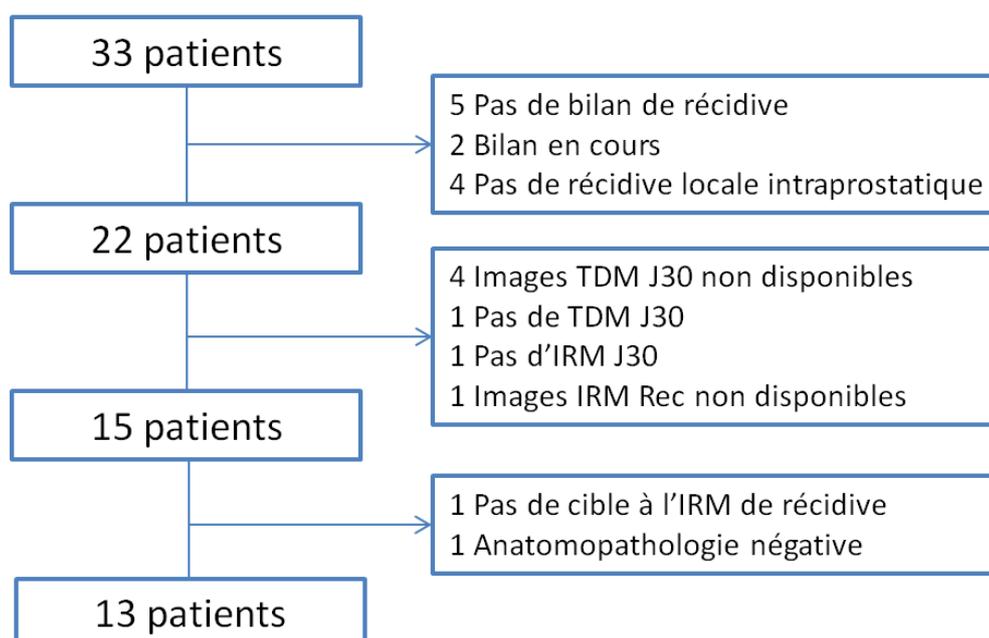
II. Dosimétrie des récidives

A. Caractéristiques des patients et du recalage déformable

Concernant l'étude dosimétrique des récidives, 13 patients répondaient aux critères d'inclusion parmi les 33 patients ayant présenté une récidive biochimique. Les motifs d'exclusion des 20 autres patients sont présentés dans le diagramme de flux (Figure 17).

Parmi les 13 cas, 12 présentaient une lésion prostatique visible à l'IRM, et un seul avait 2 lésions prostatiques visibles distinctes. Il existait une confirmation anatomopathologique pour 10 patients dont 6 par prostatectomie radicale, alors que les caractéristiques des lésions des 3 autres patients étaient jugées comme suffisantes pour affirmer la récidive malgré l'absence de confirmation anatomopathologique.

Figure 17. Diagramme de flux de l'étude dosimétrique des récidives

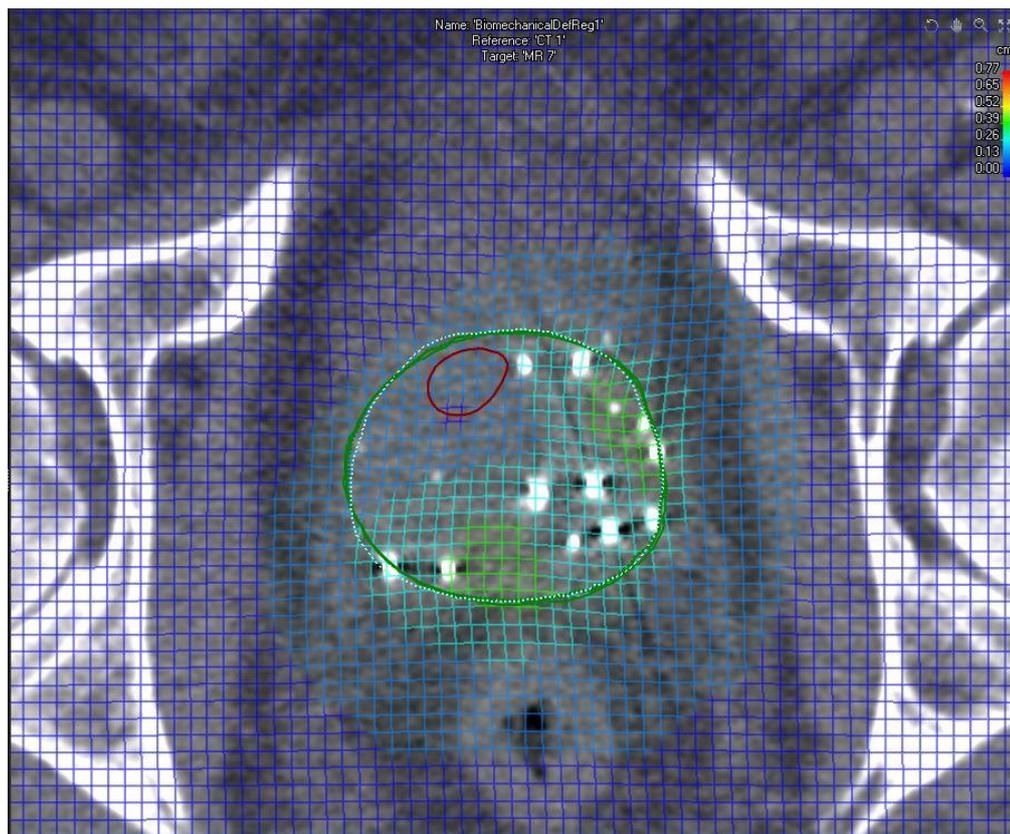


Le délai entre la CBDD et le TDM J30 était de 36 à 44 jours sauf pour un patient avec un délai de 100 jours, le patient n'ayant pas pu réaliser l'évaluation dosimétrique de manière plus précoce. L'IRM J30, utilisée pour le contour prostatique sur le TDM J30, a été réalisée dans un délai de 2 à 9 jours par rapport au TDM J30. L'IRM Rec, quant à elle, a été effectuée dans un délai médian de 2,5 ans dans les suites de la CBDD (1,5 à 7,7 ans).

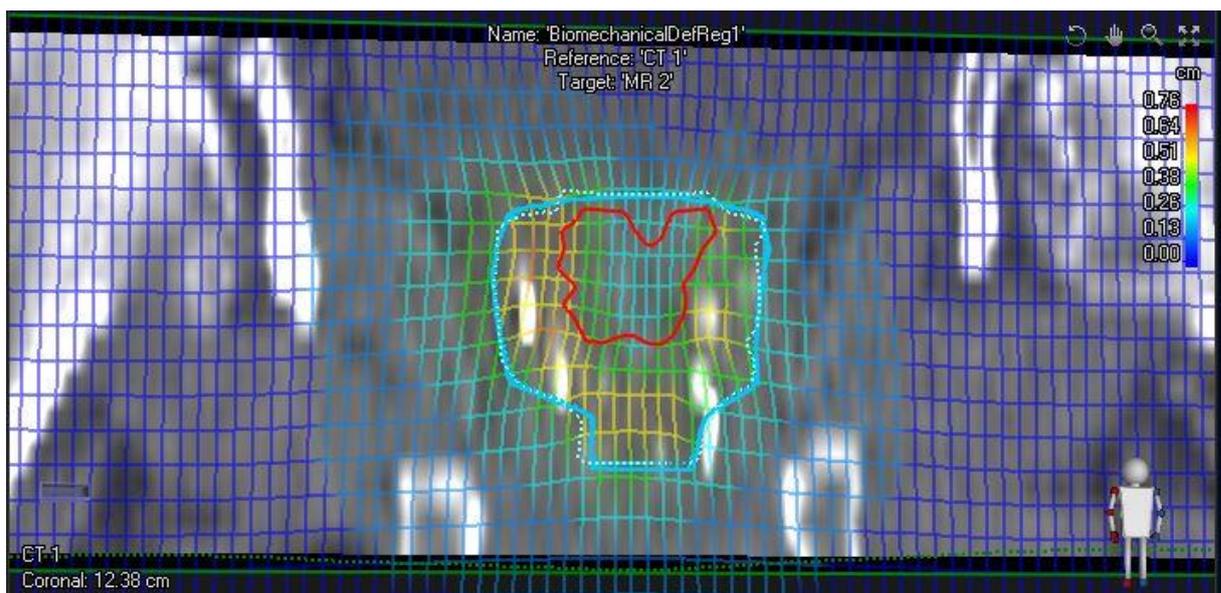
Le volume prostatique moyen était de 38,15 cm³ (e.t 9,58) au TDM J30 contre 25,00 cm³ (e.t 6,58) à l'IRM Rec ($p < 0,001$) (Tableau 5). La réduction volumique médiane était de 33% (19 à 55%). Le nombre médian de points de maille définissant chaque prostate était 846 (555 à 1 049). Après recalage rigide, la distance moyenne entre les points de maille correspondants du TDM J30 et de l'IRM Rec s'étendait selon les patients de 2,2 à 5,6 mm (médiane à 3,6 mm), alors que la distance maximale s'étendait de 5 à 13,3 mm (médiane à 8,4 mm).

Le recalage déformable permettait une diminution nette de ces décalages entre les points de maille, par l'intermédiaire de la déformation du maillage prostatique (Figure 18) avec une distance moyenne allant de 0,2 à 0,4 mm (médiane à 0,3 mm) et une distance maximale de 0,3 à 2,2 mm (médiane 1,6 mm). L'indice de Dice médian entre le volume prostatique du TDM J30 et le volume prostatique issu de l'IRM Rec déformée sur le TDM J30 était excellent à 0,99 (0,98 à 0,99), exprimant un chevauchement quasi-parfait des 2 volumes.

Figure 18. Grille de déformation



Cas n°4 : Coupe axiale. Contours : Prostate TDM J30 (Vert traits pleins), Prostate IRM Rec déformée (Bleu ciel pointillés), Récidive (Rouge). Maillage déformé par le recalage déformable. La déformation est focalisée autour de la prostate puisque basée sur les contours prostatiques. L'échelle en couleurs représente la distance entre la position du point de maille initiale puis sa position après déformation.



Cas n°6 : Coupe frontale. Contours : Prostate TDM J30 (Bleu ciel traits pleins), Prostate IRM Rec déformée (Bleu ciel pointillés), Récidive (Rouge). Maillage déformé par le recalage déformable. Les points de maille en jaune et orange ont un déplacement de l'ordre de 5 mm.

B. Résultats dosimétriques

L'étude dosimétrique a donc été effectuée sur 14 lésions (13 patients dont 1 avec 2 récidives). Le volume médian des récidives était de 1,50 cm³ (0,45 à 9,68 cm³) à l'IRM Rec (Tableau 5). Parmi les 14 lésions, on retrouvait une extension extraprostatique chez 10 lésions. Ainsi le volume médian des ReclP était de 1,01 cm³ (0,36 à 3,8 cm³). Après déformation des récidives, par l'intermédiaire du recalage déformable, de l'IRM Rec vers le TDM J30, on notait un volume médian des récidives augmenté à 2,51 cm³ (0,53 à 10,6 cm³, p<0,001), tout comme celui des ReclP à 1,61 cm³ (0,43 à 4,49 cm³, p=0,001).

Tableau 5. Volumes de la prostate et des récidives en cm³

Cas	Prostate IRM Rec	Prostate TDM J30	ReclP IRM Rec	ReclP TDM J30	Récidive IRM Rec	Récidive TDM J30
1	18,07	27,85	1,02	1,51	1,25	1,78
2	25,96	31,91	3,80	4,49	9,68	10,6
3.1	22,47	40,96	0,93	1,62	1,15	1,94
3.2	22,47	40,96	0,91	1,59	1,22	2,01
4	36,90	48,06	1,83	2,34	2,11	2,67
5	25,77	34,86	2,33	3,09	2,45	3,23
6	31,57	40,28	0,99	1,24	2,23	2,61
7	18,57	41,72	1,35	3,11	1,35	3,11
8	20,45	35,47	1,65	2,82	1,65	2,82
9	31,03	46,20	0,68	0,99	1,19	1,65
10	20,71	28,39	3,26	4,49	3,26	4,49
11	15,83	20,37	0,36	0,43	0,45	0,53
12	33,74	55,49	0,53	0,78	2,01	2,40
13	23,96	44,33	0,78	1,42	1,01	1,71
Moyenne	25,00	38,15	1,46	2,14	2,22	2,97

La D90 prostatique médiane était de 117,8 Gy (49,25 à 163,9 Gy) (Tableau 6). Elle était supérieure à 145 Gy chez 2 patients parmi les 13 évalués. La D90 prostatique moyenne de 110,5 Gy (e.t 31,3) était inférieure à l'objectif de prescription de 145 Gy (p=0,002). La V100 prostatique médiane était, quant à elle, de 80% (59 à 95%). Elle était supérieure à 95% chez un patient. La V100 moyenne de 79% (e.t 10) était inférieure à l'objectif de prescription de 95% (p<0,001).

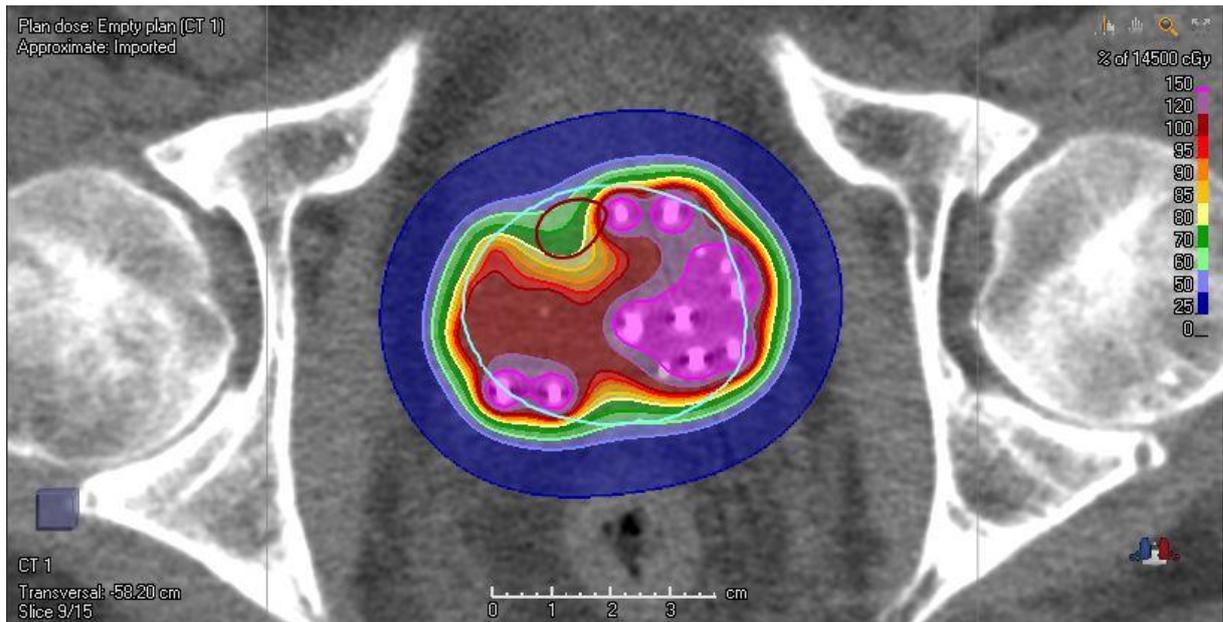
La D90 médiane des ReclP était de 109,7 Gy (29,35 à 198,4 Gy) (Tableau 6). Elle était supérieure à 145 Gy chez 5 récidives parmi les 14 évaluées. La D90 moyenne des ReclP de 116,4 Gy (e.t 44,5) était inférieure à l'objectif de prescription de 145 Gy (p=0,031). La V100 médiane des ReclP était de 72% (0 à 97%). Elle était

supérieure à 95% chez 4 récidives. La V100 moyenne de 67% (e.t 32) était inférieure à l'objectif de prescription de 95% ($p=0,006$).

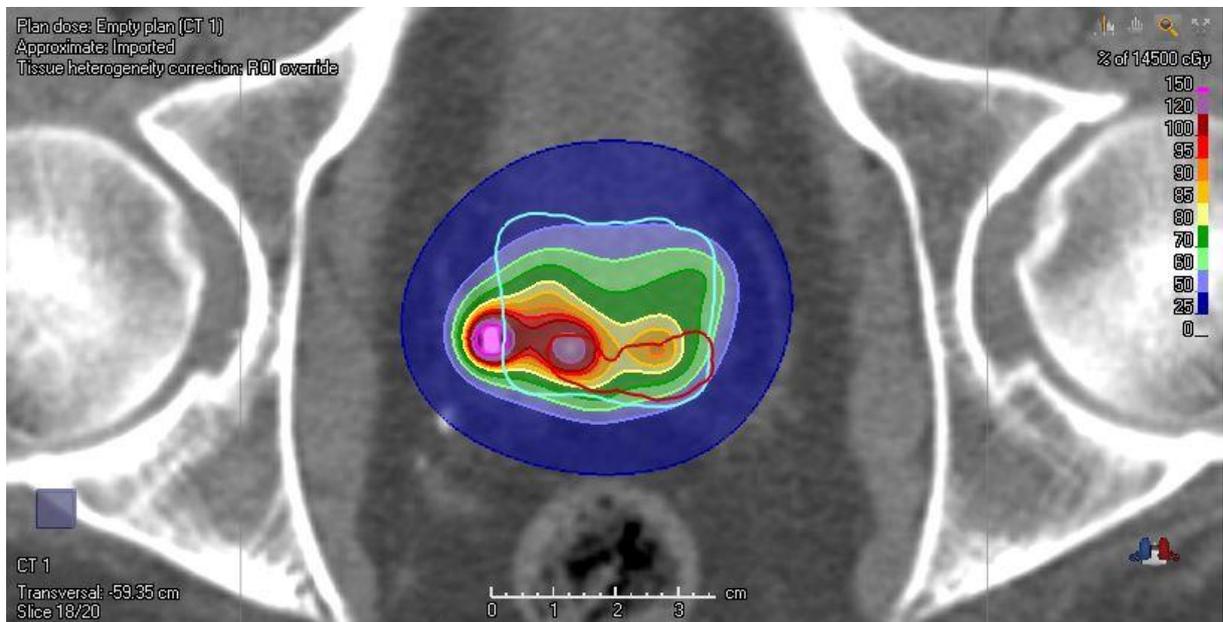
Les D90 de la prostate et des ReclP n'étaient pas différentes ($p=0,67$) au même titre que les V100 ($p=0,67$ et $p=0,19$). On notait une corrélation modérée entre la D90 prostatique et la D90 de la ReclP, statistiquement différente de 0, $r=0,55$ ($p=0,04$). Elle était un peu plus importante pour la V100, avec $r=0,65$, également différente de 0 ($p=0,01$). Les résultats dosimétriques des récidives incluant la portion extra-prostatique sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Dosimétrie de la prostate et des récidives

Cas	D90 Prostate	V100 Prostate	D90 ReclP	V100 ReclP	D90 Récidive	V100 Récidive
1	163,94	95,18	160,71	97,09	142,90	89,03
2	119,13	80,63	108,19	53,73	33,44	23,07
3.1	108,17	78,16	164,71	97,41	166,87	97,82
3.2	108,17	78,16	154,39	95,16	138,92	85,45
4	118,80	80,14	100,17	59,00	103,3	63,00
5	117,85	82,01	124,33	82,88	109,12	79,23
6	128,32	86,02	108,05	66,86	60,90	36,03
7	151,50	91,39	109,53	70,00	109,53	70,00
8	108,27	80,37	198,39	97,15	198,39	97,15
9	127,34	83,92	109,86	68,00	82,37	40,00
10	90,06	73,01	115,74	73,98	115,74	73,98
11	76,93	67,66	46,77	0	40,27	0
12	76,75	70,62	98,91	76,45	67,34	43,06
13	49,25	58,83	29,35	0	27,92	0
Moyenne	110,5	79	116,4	67	99,79	57

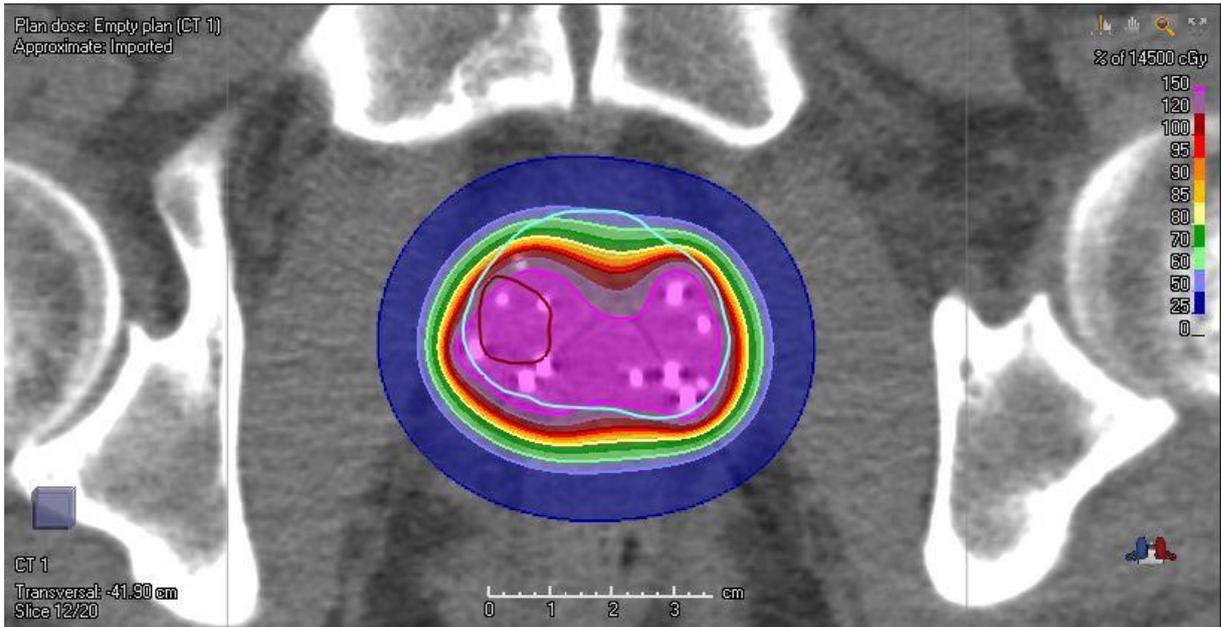
Figure 19. Dosimétrie de la récurrence Cas N°4

Cas n°4 : Contours : Prostate (bleu ciel), Récurrence (rouge). Récurrence de la prostate antérieure correspondant à une zone sous-dosée, les zones en vert étant en dessous de 80% de la dose de prescription.

Figure 20. Dosimétrie de la récurrence Cas N°6

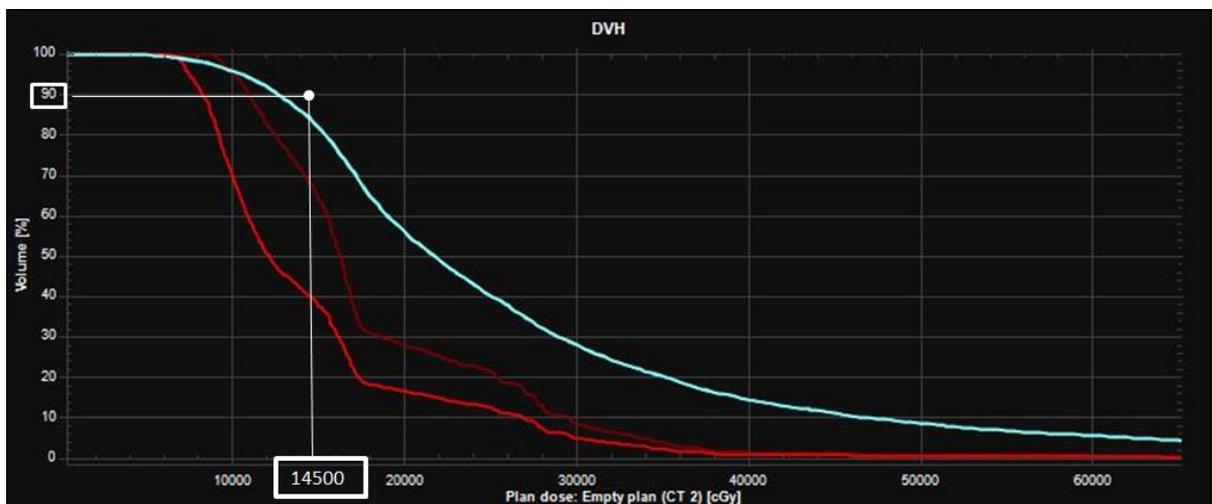
Cas n°6 : Contours : Prostate (bleu ciel), Récurrence (rouge). Récurrence au niveau de la base avec une partie de la récurrence étant sous-dosée.

Figure 21. Dosimétrie de la récurrence Cas N°8



Cas n°8 : Contours : Prostate (bleu ciel), Récurrence (rouge). Récurrence en l'absence de sous-dosage, avec respect des objectifs de dose. On observe que la récurrence est située dans une zone à plus de 150% de la dose de prescription.

Figure 22. Histogramme Dose Volume



Cas n°9 : HDV (Histogramme Dose Volume) représentant la dose en cGy en abscisse et le volume en pourcentage en ordonnée. Courbe bleue : HDV prostatique ; Courbe Rouge foncée : HDV RecIP ; Courbe Rouge : HDV Récurrence. Point Blanc : Objectif dosimétrique : 90% du Volume doit recevoir au moins 145 Gy (14 500 cGy). Si l'objectif de D90 était respecté, les courbes devraient passer à droite du point blanc. Ici la prostate présente une D90 à 127 Gy (90% du volume reçoit 127 Gy), la RecIP à 110 Gy et la récurrence incluant la partie extraprostatique à 82 Gy.

DISCUSSION

I. Résultats principaux

Dans notre cohorte de 220 patients traités par CBDD entre 2005 et 2011, la SSRB était de 91,9% à 5 ans, 83,7% à 8 ans et 77,5% à 10 ans, pour un suivi médian de 7,5 ans. Parmi les 33 patients (15%) ayant présenté une récurrence biochimique, 22 (67%) ont eu un traitement de cette récurrence. Au cours du suivi, 24 patients (10,9%) sont décédés, la survie globale était ainsi de 85,5% à 10 ans. Le cancer de la prostate était à l'origine de 3 décès (1,4%), et 7 patients (3,2%) ont présenté une évolution métastatique.

Il s'agissait essentiellement d'une population de risque faible selon D'Amico à 74% (159 patients). Les autres patients étaient à risque intermédiaire à 25% (55 patients), essentiellement par un score de Gleason égal à 7 (39 patients, 18%) et/ou un PSA ≥ 10 ng/mL (20 patients, 9%). Seulement 2 patients (1%) étaient à haut risque par un stade cT2c. Un traitement par hormonothérapie était associé dans 16% des cas (35 patients).

Le nadir médian du PSA après CBDD était de 0,09 ng/mL, et un nadir $\leq 0,5$ ng/mL a été atteint chez 179 patients (83%). L'effet rebond est survenu chez 72 patients soit 43% des patients évalués pour ce critère. La survenue d'un effet rebond et un nadir effondré étaient associés significativement à une meilleure SSRB ($p=0,008$ et $<0,001$ respectivement). De même, parmi les caractéristiques initiales, le PSA était également associé de manière significative à la SSRB y compris en analyse multivariée ($p=0,043$). Un traitement par hormonothérapie associé à la CBDD n'avait pas d'incidence sur la SSRB.

Parmi les 33 patients avec récurrence biochimique, 13 ont été inclus dans l'étude dosimétrique dont 1 patient avec 2 récurrences distinctes visibles à l'IRM. Le volume prostatique moyen a significativement diminué entre le TDM J30 et l'IRM Rec

passant de 38,15 cm³ à 25,00 cm³, la diminution s'étendant de 19 à 55% selon les patients. La D90 prostatique était significativement inférieure à 145 Gy ($p=0,002$) avec une moyenne à 110,5 Gy, tout comme la V100 moyenne était inférieure à l'objectif de 95% ($p<0,001$), moyenne à 79%. Au même titre que les paramètres prostatiques, la D90 moyenne des ReclP à 116,4 Gy, et la V100 moyenne des ReclP à 67% étaient significativement inférieures aux objectifs de prescription ($p=0,031$ et $p=0,006$ respectivement). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les dosimétries prostatiques et celles des ReclP ($p=0,67$ et 0,19 pour la D90 et la V100).

II. Survies

La population dans notre étude était essentiellement constituée de patients à faible risque (74%) et risque intermédiaire (25%). Les 2 patients classés à haut risque l'étaient par un stade clinique cT2c. Concernant les caractéristiques anatomopathologiques, la majorité des biopsies a été effectuée en dehors du CHRU de Lille. L'absence d'uniformisation dans les protocoles de biopsies prostatiques et l'absence de relecture centralisée constituent des limites dans l'interprétation des caractéristiques initiales. A noter que le score de Gleason était inférieur à 6 chez 15% des patients. Un premier consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) en 2005 a établi un score minimal Gleason à 6 (51). Le consensus de 2014 (17) a proposé une nouvelle nomenclature avec un système simplifié de 5 grades qui a été validé sur une cohorte de 20 845 patients (52).

Les résultats de SSRB de notre série sont comparables à ceux de la littérature (Tableau 7). Le tableau montre de manière non exhaustive les principales séries publiées de patients traités par CBDD. Il existait dans la plupart des séries, une part de la population classée à risque intermédiaire (0 à 48%). L'association d'une hormonothérapie à la CBDD était variable (0 à 68%). Les séries plus anciennes utilisaient l'ancienne définition de l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) pour la récurrence biochimique (53). On note une SSRB à 5 ans de 82 à 96%, sauf pour l'étude du MSKCC publiée en 2000 plus basse à 71% (54), et à 72% pour les patients à risque intermédiaire dans la publication multicentrique de 2007 (42). Les résultats à 10 ans sont également variables selon les groupes à risque s'étendant de 61 à 94%.

Tableau 7. Résultats de séries de patients traités par CBDD prostatique

Etude	Année	N	Population	HT	Suivi médian	Définition récidive	SSRB à 5 ans	SSRB à 10 ans	SSRB > 10 ans	Survie spécifique
Zelevsky (54) MSKCC	2000	248	GI 7 24% PSA>10 22%	13%	4 ans	Astro	71%			
Grimm (55) Seattle	2001	124	BR 78% RI 22%	0%	6,8 ans	Astro	≈88%	85,1 % BR 87% RI 79%		
Kupelian (31) MSKCC	2004	950	28% PSA>10, 24% GI >6, 6% >cT2a	24%	3,9 ans	Astro	83%	7ans 76%		
Potters (32) MSKCC	2005	1449	Classés selon PSA, GI, et % biopsies positives	27% RTE 20%	6,8 ans	Nadir +2	≈83%	77% « BR » 88% « RI » 76%	12 ans 77% « BR » 88% « RI » 76%	18 décès
Stone (56) Mount Sinai	2005	279	BR 52% RI ou HR (T2c) 48%	22,8%	6 ans	Astro	≈82%	78%		
Zelevsky (57) MSKCC	2007	367	BR 87% RI 13%	35%	5,3 ans	Nadir +2	BR 96% RI 88%			
Zelevsky (42) Etats-Unis	2007	2693	25% PSA>10, 18% GI >6, 13% >cT2b	0%	5,3 ans	Nadir +2	BR ≈86% RI ≈72%	8 ans BR 74% RI 61%		
Lawton (58) RTOG	2007	94	BR exclusif 100%	0%	5,3 ans	Astro	92,5%			100%
Cosset (34) Curie	2008	809	BR 66% RI 34% GI7 et/ou PSA >10	52.7% 68%	3,6 ans	Nadir +2	BR 97% RI 94%			100%
Hinnen (59) Utrecht	2010	921	BR 25% RI 40% (HR 35%)	18%	5,8 ans	Nadir +2	BR 95% RI 87%	BR 88% RI 61%		10 ans BR 96% RI 87%
Sylvester (33) Seattle	2011	215	BR 73,5% RI 20,6% HR 5,1%	0%	11,7 ans	Nadir +2	≈93% BR ≈94% RI ≈91%	≈87% BR ≈89% RI ≈84%	15ans 80.4% BR 85,9% RI 79,9%	15 ans 84%
Morris (60) Canada	2013	1006	BR 58% RI 42%	65%	7,5 ans	Nadir +2	95,6%	94,1%		10 ans 99,1%
Bolla (61) Grenoble	2014	200	BR 83,5% RI 16,5%	3%	5,8 ans	Nadir +2	95.6%	89.7%		10 ans 99,1%
Dickinson (62) Royaume-Uni	2014	1038	BR exclusif 100%	22%	5 ans	Nadir+2	94,2%			
COL	2017	220	BR 75% RI 24% HR 1%	16%	7,5 ans	Nadir+2	91,9% BR 94,1% RI 85%	77,5% BR 84,9% (IC95 78,3 – 92,1) RI 61,7% (IC95 44,0 – 86,4)		10 ans 96,5%

HT : Hormonothérapie ; BR : Bas risque ; RI : Risque intermédiaire; HR : Haut risque ; GI : Gleason ; RTE : Boost après Radiothérapie Externe ; Astro (53) : 3 augmentations successives PSA ; « ≈ » : Estimation à partir de la courbe de survie

La comparaison des différentes séries reste délicate notamment en raison de la modification du score de Gleason sur cette période, et de techniques et sources de CBDD parfois différentes. Le suivi dans notre étude était correcte et plus long que la plupart des séries publiées. Toutefois des résultats plus robustes après 10 ans sont nécessaires dans cette pathologie de bon pronostic.

Dans l'étude ProtecT (29), parmi les 405 hommes ayant débuté une radiothérapie associée à une hormonothérapie dans les 9 mois après la randomisation, 14% (55 patients) ont présenté une récurrence biochimique contre 15% dans notre étude mais avec un suivi médian de survie globale de 10 ans dans leur étude. La population de cette étude avait un PSA moins élevé (69% < 6 ng/mL contre 49% dans notre étude), mais un Gleason ≥ 7 et un stade T2 légèrement plus fréquents (23% vs 18%, 25% vs 21%).

En analyse univariée et multivariée, seul le PSA ressortait comme facteur associé de manière statistiquement significative à la SSRB. Cependant, la recherche de facteurs pronostics ne constituait pas un des objectifs principaux de l'étude, et l'absence de significativité du score de Gleason et du stade clinique était probablement liée à un manque de puissance.

La survie globale à 10 ans de 85,5% était satisfaisante pour des patients pris en charge pour un cancer de la prostate de risque faible ou intermédiaire. En effet, une espérance de vie minimale de 10 ans est un prérequis en vue d'une prise en charge thérapeutique (5) (12). Dans le cas contraire, une simple surveillance (différent de la surveillance active) serait envisagée. Notre population avait une médiane d'âge de 65 ans. De 2005 à 2011, l'espérance de vie moyenne d'une personne âgée de 65 ans était de 17,7 à 18,9 ans (63). Avec une survie globale à 10 ans de 85,5%, la population de la cohorte semblait bien correspondre à la population générale française en termes d'espérance de vie. Parmi les 21 décès non liés au cancer de la prostate (9,5%), 9 étaient d'étiologie cancéreuse, en raison de l'apparition de seconds cancers après la prise en charge prostatique essentiellement ou de récurrence d'un cancer en rémission au moment de la prise en charge. Nous n'avons pas estimé dans notre étude le nombre de seconds cancers après prise en charge par CBDD. Le risque de cancer secondaire à la radiothérapie externe reste faible inférieur à

0,3% (64). Cependant les études étaient basées sur des anciennes techniques, et les techniques plus récentes de radiothérapie externe, ainsi que la curiethérapie pourraient diminuer ce risque (65) (66). On ne retrouvait pas dans des études récentes à priori de risque de seconds cancers majoré en cas de radiothérapie externe moderne ou de CBDD en comparaison à une population traitée par prostatectomie et à la population générale (67) (68). Cette hypothèse est plausible étant donné la moindre irradiation des tissus sains en volume et en dose comparée aux techniques plus anciennes, qui plus est avec la CBDD qui permet un important gradient de dose.

Concernant la survie spécifique, les résultats étaient excellents, comparables à la littérature (Tableau 7), avec un taux de survie à 10 ans de 96,5%, et seulement 3 décès liés au cancer de la prostate (1,4%). Nous avons utilisé les méthodes standards d'analyse de survie sans prendre en compte les risques compétitifs. Il s'agissait également de la stratégie d'analyse utilisée dans l'étude ProtecT (29). En effet, il n'y a pas de facteurs de risque forts communs entre le cancer de prostate et d'autres causes de mortalité, en dehors d'une possible association entre hormonothérapie et mortalité cardio-vasculaire (69) (70) (71). De plus seulement un patient ayant récidivé est décédé d'une autre cause, en l'occurrence d'un cancer du rectum métastatique avant de pouvoir bénéficier d'un traitement local. Au vu du faible nombre de décès liés au cancer de la prostate dans la série, et des arguments énoncés ci-dessus, l'analyse de survie standard ne présentait pas de biais dans ce cas. Parmi les patients décédés du cancer de la prostate, 2 d'entre eux étaient de faible risque ce qui rejoint les données de l'étude ProtecT qui ne retrouvait pas de facteurs de risque associé à la mortalité spécifique (29). Toutefois l'effectif de patients décédés du cancer prostatique dans notre étude reste trop faible pour tirer des conclusions. Néanmoins, on note que ces 3 patients ont présenté une récurrence très précoce après traitement dans les 25 mois après CBDD, un délai avant récurrence biochimique inférieur à 30 mois étant associé à une augmentation de la mortalité spécifique (72).

Seulement 7 patients (3,2%) ont présenté une évolution métastatique au cours du suivi dont 3 considérés métastatiques en raison d'adénopathies inguinales ou

lombo-aortiques. Une faible évolution métastatique était également décrite dans quelques séries de patients traités par CBDD (34) (58) (42).

Nous avons pu décrire une survie sans traitement à 10 ans de 83,3%. Ce critère est peu retrouvé dans la littérature des séries prostatiques. Parmi les 33 patients ayant présenté une récurrence biochimique, un traitement a été réalisé chez 22 patients (67%), 4 patients étant en abstention thérapeutique pour le moment, 2 en cours de bilan, et 5 autres n'ont pas eu de bilan. Ces derniers n'étant plus suivis au COL, le diagnostic de récurrence biochimique a été constaté par la mise à jour du PSA auprès des laboratoires biologiques. La survie sans traitement reste un critère assez subjectif en l'absence de protocoles de prise en charge précis, et reste donc très dépendant de la stratégie thérapeutique multidisciplinaire de chaque équipe.

La majorité des séries publiées ont seulement fourni des données de survie classiques (SSRB, survie globale et spécifique). Notre approche en étudiant la survie sans métastases et la survie sans traitement rentre dans le cadre d'une vision plus large de santé publique. En effet, la SSRB seule n'est plus suffisante comme critère de jugement principal pour juger l'efficacité d'une approche thérapeutique dans le cancer de la prostate. Celui-ci étant de bon pronostic, la SSRB a été remplacée par la survie spécifique. Cependant, cette dernière ne rend pas compte de la qualité de vie, point fondamental dans la prise en charge en cancérologie et qui peut être influencée par le temps sans traitement et sans métastases. Dans notre série, 80 patients (39% des patients) auraient été éligibles à une surveillance active d'après les recommandations les plus récentes. Actuellement, une partie des patients à faible risque sont donc surveillés et éventuellement traités secondairement selon l'évolution.

III. Nadir et effet rebond

La profondeur du Nadir était un facteur prédictif majeur de SSRB dans la cohorte. La SSRB à 8 ans en cas nadir $\leq 0,1$ ng/mL était de 100%. Ko et al (73) ont décrit une SSRB à 5 ans de 95,2% en cas de nadir $< 0,5$ ng/mL contre 71,5% dans le cas contraire. De même, dans notre étude, la SSRB à 8 ans était de 93,9% en cas de nadir $\leq 0,5$ ng/mL, contre 22,8% en cas de nadir $> 0,5$ ng/mL. Zelefsky et al (42)

ont de leur côté évalué le nadir 3 ans après CBDD. Ils retrouvaient une SSRB à 8 ans de 88% en cas de nadir < 0,5 ng/mL, et de 41% en cas de nadir \geq 0,5 ng/mL. D'un point de vue pratique, nous pourrions compléter l'analyse par l'étude du nadir à un temps donné (exemple : à 2 ou 3 ans), pour pouvoir obtenir un facteur prédictif précoce de récurrence biochimique au cours du suivi dans notre série.

Nous avons retrouvé chez 43% des patients évalués un effet rebond. Cette estimation est minimale puisque celle-ci est liée à la fréquence de réalisation des dosages du PSA, qui plus est dans une étude rétrospective. La fréquence de réalisation du dosage du PSA recommandée était semestrielle dans notre cohorte et pouvait être plus rapprochée en cas de rebond, cependant celle-ci restait variable selon les patients. Pour limiter ce biais, les patients devaient avoir eu au moins 3 dosages du PSA dans les 3 premières années post-CBDD pour être considérés comme évaluable, le rebond survenant majoritairement dans cet intervalle (74). Ainsi il existe possiblement une sous-estimation de la proportion de l'effet rebond, avec une survenue potentielle d'effets rebonds de courte durée entre 2 dosages. Aussi, l'amplitude minimale définissant l'effet rebond influence la proportion de celui-ci. Naturellement un seuil à 0,1 ng/mL au-dessus du nadir aurait augmenté sa fréquence. Dans la littérature, en cas de traitement exclusif par CBDD et de seuil à +0,2 ng/mL au-dessus du nadir (définition retenue dans notre étude), la fréquence du rebond allait de 36 à 50% (46).

De même, l'estimation de la durée est particulièrement dépendante de la fréquence de réalisation des PSA dans un sens ou dans l'autre. Au même titre que la fréquence du rebond, l'amplitude a pu être sous-estimée toujours sous l'influence de la fréquence de dosage des PSA. Les statistiques de l'effet rebond présentées dans cette étude ne rendent pas compte de la cinétique d'évolution avec possibilité d'alternance de phases de croissance et décroissance du PSA au sein d'un même rebond. Par contre, nous avons pu retrouver la survenue de plusieurs effets rebond chez 9 patients soit 12% des patients ayant présenté un effet rebond.

Au final, nos résultats sont en parfaite concordance avec la littérature avec un délai de survenue médian après CBDD de 17 mois (14 à 17 mois (46)), une durée médiane de 12 mois (7 à 13,6 mois (46)) et une amplitude médiane de 0,58 ng/mL (0,5 à 0,91 ng/mL (46)). En revanche les études ne décrivent pas systématiquement

le nadir médian avant rebond qui était de 1,22 ng/mL (0,04 à 3,69 ng/mL) dans notre série. Il était de 1,4 ng/mL dans la série du Centre Léon Berard (75).

Un rebond mimant une récurrence biochimique (amplitude > 2 ng/mL) était noté chez 16 patients soit 10% des patients évalués. Ces rebonds se distinguaient des récurrences biochimiques par un délai médian avant PSA > nadir + 2 ng/mL plus court (16 vs 53 mois, $p < 0,001$) et un nadir médian avant rebond plus important que le nadir avant récurrence biochimique (1,72 vs 0,9 ng/mL, $p = 0,014$). Thompson (76) qui a également étudié les caractéristiques des rebonds mimant une récurrence biochimique retrouvait des résultats similaires sur une cohorte de 1 006 patients avec un délai plus court pour le rebond (20,6 vs 49 mois, $p < 0,001$) et un nadir plus élevé (0,63 vs 0,32 ng/mL, $p = 0,045$). Aucun rebond de cette amplitude n'est survenu après 28 mois dans notre série et aucun après 36 mois dans celle de Thompson. La durée médiane de maintien du PSA au-dessus du nadir + 2 ng/mL était de 6,4 mois (1,3 à 17,6) dont seulement 2 cas au-dessus de 12 mois (12,5%). Ainsi, un délai de survenu supérieur à 36 mois, une durée supérieure à un an ou un nadir initial effondré laisseront plus vraisemblablement penser à une récurrence biochimique.

La survenue d'un effet rebond est habituellement associée à une meilleure SSRB (46) (77) (78) (79), et a même été associée à une meilleure survie spécifique et globale (80). Hinnen a décrit dans une série de 975 patients, 40 décès liés au cancer prostatique (6,1%) en l'absence de rebond contre seulement 1 seul (0,3%) en cas de rebond. Le faible nombre de décès liés au cancer de la prostate dans notre série ($n=3$) n'a pas permis de rechercher une telle association, même s'il est à noter que parmi les 3 patients décédés du cancer prostatique, aucun n'a eu d'effet rebond (absence de rebond pour 2, le 3^{ème} non évalué). Cependant, nous avons pu mettre en évidence effectivement un meilleur pronostic en cas d'effet rebond avec une SSRB à 5 ans de 98,6% contre 87,3% dans le cas contraire.

Il est à noter que certains patients ont pu présenter un rebond du PSA, y compris au-dessus du seuil de récurrence biochimique suivi d'une décroissance sans retour à une valeur en dessous du Nadir. Ils n'ont donc pas été comptabilisés, et leurs caractéristiques n'ont pas été étudiées. Ces phénomènes mériteraient une analyse descriptive complémentaire.

Un bilan à la recherche d'une récurrence a été effectué chez 15 patients. L'IRM prostatique et la TEP choline ont montré des signes pouvant faire suspecter une récurrence chez respectivement 4 patients sur 13 (31%) et 4 patients sur 8 (50%). L'examen anatomopathologique des biopsies prostatiques qui constitue l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de cancer prostatique était positif chez 3 patients sur les 4 ayant réalisé des biopsies (75%). Stone (81) a rapporté les résultats de biopsies prostatiques réalisées à titre systématiques à 2 ans, puis en cas de positivité de manière répétée jusqu'à négativité chez une cohorte de 508 patients traités par CBDD. Les biopsies étaient positives dans 10% des cas (52 patients). Parmi eux, les biopsies suivantes réalisées 1 an plus tard sont revenues négatives dans 44% des cas. De plus, la SSRB était de 27,3% à 10 ans en cas de dernière série de biopsies positives. Ainsi, des biopsies prostatiques positives ne sont pas suffisantes pour affirmer une récurrence, l'interprétation pouvant être plus délicate après irradiation (82), mais doivent être confrontées à la cinétique du PSA et aux imageries réalisées.

IV. Toxicités

Les toxicités aiguës et tardives étaient faibles dans la cohorte, avec notamment seulement 0,9% d'hématurie et 3,6% de rectorragie de grade 2, sans survenue de grade 3 pour ces 2 toxicités tout au long du suivi. La rectorragie était habituellement prise en charge par corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®) mais pouvait nécessiter en cas de persistance de la symptomatologie une électrocoagulation endoscopique (83).

Une des toxicités la plus classiquement rencontrée après CBDD est la rétention urinaire. Au total, 8,6% des patients ont présenté une rétention urinaire de grade 2 ou 3, 7,7% avant 1 an et 0,9% de manière plus tardive après 1 an. Il s'agissait d'une rétention urinaire de grade 3 chez 3,2% des patients, nécessitant donc une résection transurétrale de prostate ou une urétrotomie interne. Ces chiffres sont concordants avec la littérature qui décrit 7 à 25% de rétention urinaire aiguë et 1,1% de rétention urinaire tardive (84).

Nous n'avons pas rapporté les autres formes de toxicités urinaires (dysurie sans rétention, pollakiurie, impériosités, brûlures mictionnelles ou incontinence), ou digestives (syndrome rectal, incontinence). Contrairement aux autres critères de jugement, ces toxicités sont de natures moins objectives et sont sujettes à des biais de mémorisation dans le cadre d'une étude rétrospective, pouvant conduire à une potentielle sous-estimation de leur fréquence ou surestimation en cas d'absence de prise en compte de la fonction initiale du patient. La mesure de l'IPSS n'était pas systématique dans les consultations de suivi par exemple. Ceci ne constituait pas, par ailleurs, un des objectifs principaux de l'étude. Habituellement, on observe des signes irritatifs et obstructifs dans les semaines qui suivent la CBDD et qui s'améliorent après quelques mois pour retrouver une fonction normale dans la plupart des cas (84). De même, nous n'avons pas abordé la dysfonction érectile qui est évaluée à 40% dans les suites de la curiethérapie (5), la fonction érectile n'ayant pas été rapporté de manière objective par l'IIEF-5 avant et après la CBDD. Aussi, nous n'avons pas pu corrélérer la survenue des toxicités à la dose reçue par l'urètre et le rectum.

A noter la survenue chez un patient, dans les suites de biopsies rectales, d'une fistule prostatorectale ayant nécessité une prostatectomie avec colostomie et cystostomie suspubienne. Ceci pour rappeler que les biopsies rectales systématiques sont à proscrire dans les suites d'une CBDD ou d'une radiothérapie externe en l'absence de tumeur suspecte de malignité, par risque de fistule secondaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital (83) (85).

V. Dosimétrie des récives

Les critères dosimétriques prostatiques D90 et V100 ont un impact important sur la SSRB (40) (41) (42) (56). Nous avons pu retrouver chez les 13 patients inclus dans l'étude dosimétrique un sous-dosage prostatique statistiquement inférieur aux objectifs de prescription ($D90 > 145$ Gy et $V100 > 95\%$) avec une D90 moyenne à 110,5 Gy ($p=0,002$) et une V100 à 79%. Cependant nous n'avons pas comparé ces dosimétries aux patients n'ayant pas récidivé dans notre cohorte en raison d'un problème de disponibilité des données. En observant les résultats dosimétriques de certaines séries récentes, on note une V100 moyenne de 86,7% (e.t 12,8) dans la

série de Bolla (61), une V100 moyenne de 90,8% (e.t 7,3) dans la série de Morris (60) dont 9% des patients avaient une V100 < 85% et 4% une V100 < 75%, et enfin une V100 médiane de 82,4% (44,5 à 99,4) dans la série de Dickinson (62). Ainsi une proportion importante de patients dans ces séries, aux résultats de survie excellents, avaient des résultats dosimétriques comparables à ceux des patients ayant récidivé analysés dans notre étude.

L'objectif principal de cette étude dosimétrique était d'observer la dose reçue par les récidives. La différence de volume de la prostate entre le TDM J30 et l'IRM Rec, avec une réduction volumique médiane de 33% ($p < 0,001$), a confirmé la nécessité d'utilisation d'un recalage déformable pour effectuer cette étude. La méthode MORFEUS® était disponible sur le logiciel Raystation® installé depuis février 2017 dans le service. Celui-ci, se basant sur les contours pour effectuer la déformation, nous a semblé adapté pour effectuer le recalage déformable entre 2 modalités d'examen différentes (TDM et IRM).

Nous avons donc pu projeter par l'intermédiaire de ce recalage déformable les récidives sur le TDM J30 et évaluer les critères dosimétriques. La D90 et la V100 des RecIP étaient également inférieures aux objectifs de prescription, avec une moyenne à 116,4 Gy et 67% ($p = 0,031$ et $p = 0,006$ respectivement), mais n'étaient pas différentes des doses prostatiques.

A notre connaissance, 2 autres études se sont intéressées à cette thématique. La première de l'équipe d'Utrecht (86) a étudié les caractéristiques dosimétriques de 10 patients ayant récidivé dont 5 traités par CBDD. Le paramètre dosimétrique analysé était la D95. Celui-ci était inférieur à 145 Gy chez 4 patients sur 5. Le recalage déformable a été effectué par l'intermédiaire du programme Elastix. Le contrôle du recalage était simplement visuel. A la différence de notre étude, le TDM J30 a été déformé vers l'IRM Rec. De ce fait la dose a également été déformée ce qui constitue une source d'incertitude majeure. Dans notre cas, le choix du sens de la déformation de l'IRM Rec vers le TDM J30 a été basé sur la volonté d'éviter cette incertitude.

La deuxième étude publiée par Créhange, avec l'Université de San Francisco (87), a étudié les caractéristiques dosimétriques de 24 patients ayant récidivé après CBDD (dont 7 en tant que boost après radiothérapie externe). Il a divisé la prostate

en secteurs qui étaient définis comme siège de récurrence en cas de biopsies positives. Il n'y avait donc pas de dosimétrie sur des lésions visualisées à l'IRM de récurrence. La dosimétrie a été obtenue en identifiant les grains d'Iode125 sur l'IRM Rec puis en déformant la prostate de l'IRM Rec et en déplaçant la position des grains d'Iode 125 selon un modèle de réduction utilisant un facteur de changement volumique en fonction du temps. 77% des secteurs prostatiques positifs étaient identifiés comme des points froids. Chaque secteur était défini comme froid en cas $D90 < 145$ Gy sur chaque coupe axiale du secteur.

Pour résumer, nous retrouvons au même titre que ces 2 études un sous-dosage au niveau des sites de récurrence. Notre étude semble plus robuste par la délimitation de la récurrence à l'IRM (vs définition de secteurs prostatiques positifs par la biopsie), la disponibilité du TDM J30 de dosimétrie (vs création d'un volume prostatique à J30 basé sur un modèle de réduction volumique), et l'absence de déformation de la dose.

Il existe plusieurs niveaux d'incertitude dans notre étude. Le contour des récurrences n'a pas été corrélé à une cartographie anatomopathologique pour confirmer la bonne délimitation de celles-ci. Cependant, les patients devaient avoir eu des biopsies positives en regard de la lésion ou une description de lésions tumorales à la prostatectomie si ces procédures étaient réalisées.

Il a pu exister des décalages dans les recalages rigides utilisés pour les contours de la prostate qui ont pu influencer la précision du contour prostatique et donc retentir sur le recalage déformable, malgré le fait que la qualité du recalage était prise en compte lors du contourage.

La qualité du recalage déformable a été contrôlée visuellement, mais également par le Dice qui retrouvait des résultats quasi-parfaits de chevauchement entre la prostate du TDM J30 et de l'IRM Rec déformée. De plus les distances entre les points de maille correspondant entre les 2 examens après recalage déformables étaient fortement réduites avec des moyennes de 0,2 à 0,4 mm. Cependant, malgré l'absence d'alternatives, ces critères sont insuffisants pour évaluer la qualité et la précision du recalage déformable. Il n'y avait pas de moyen de vérifier la bonne concordance entre les points de maille correspondants entre chaque examen. De plus le Dice peut être excellent mais avec un décalage rotationnel des points de maille au sein de la structure. La vérification par les grains d'Iode était techniquement complexe et n'assurait pas de certitude, ceux-ci ayant pu se déplacer dans la

prostate au cours du temps. Le modèle MORFEUS® a montré des résultats intéressants dans le recalage déformable de la prostate (50). Néanmoins, il s'agissait de prostates de volumes sensiblement identiques puisque les IRM étaient réalisées à quelques semaines d'intervalle au plus. Il n'a pas été étudié pour des prostates de volume différent.

Les coupes du TDM J30 étaient pour la majorité des patients (11/13) réalisées tous les 5 mm avec une épaisseur de coupe de 3 mm. L'ABS (88) recommandait des coupes jointives pour éviter de manquer des grains à l'imagerie post-implantatoire. La présence d'artefacts importants liés aux grains limitait ce risque malgré l'absence de coupes jointives.

La majorité des récurrences présentaient une extension extra-prostatique (11/14). Celle-ci pourrait être confrontée à l'examen anatomopathologique si disponible. Il n'est pas possible de savoir si cette extension est apparue secondairement ou était déjà présente sous forme microscopique au moment du traitement initial. Nous n'avons pas ajouté de marges au CTV prostatique. Malgré tout, la possibilité d'ajouter une marge de 3 à 5 mm est évoquée dans les recommandations européennes et américaines (43) (38) et pourrait se discuter au vu de ces résultats à mettre en balance avec l'augmentation de la dose aux organes à risque.

La dosimétrie estimée lors du TDM J30 peut également avoir une implication thérapeutique. En effet, certaines équipes (89) (90) ont réalisé des réimplantations de grains d'Iode125 supplémentaires 2 à 4 mois après l'implantation initiale en raison d'une couverture dosimétrique insuffisante de la prostate. Malgré le faible nombre de patients, le traitement présentait généralement une bonne tolérance. Cette stratégie pourrait potentiellement prévenir la survenue de récurrences locales.

VI. Perspectives

L'étude de la cohorte a permis d'obtenir une idée effective de l'efficacité du traitement réalisé par CBDD au COL entre 2005 et 2011. Le cancer de la prostate de risque faible ou intermédiaire étant de bon pronostic, une actualisation des données dans quelques années serait intéressante pour obtenir un suivi médian supérieur à 10 ans et une meilleure estimation de la SSRB ainsi que des autres survies à long

terme. Nous n'avons pas effectué d'étude approfondie du devenir après récurrence biochimique notamment des traitements de rattrapage.

La présence d'une IRM réalisée à J30 dans le protocole d'imageries post-implantatoires est un atout pour effectuer de manière plus robuste une meilleure évaluation de nos pratiques dans la qualité de l'implantation. Nous avons pu exploiter cet examen dans l'étude dosimétrique des récurrences permettant une délimitation prostatique plus fiable sur le TDM J30. Nous pourrions en tirer profit pour étendre l'étude à l'ensemble de la cohorte et ainsi comparer les paramètres dosimétriques avec les patients ayant récidivé. L'intérêt est à pondérer étant donné l'existence de nombreux articles montrant une relation entre la SSRB et la dose reçue par la prostate. Néanmoins, cela permettrait d'évaluer nos pratiques afin d'identifier des éventuels points à améliorer dans la réalisation du traitement.

Plusieurs points en lien avec les récurrences et l'étude dosimétrique peuvent être explorés. Plusieurs traitements de rattrapage peuvent être proposés en cas de récurrence locale (12) (91). Nous pourrions confronter aux données de la littérature (92) les résultats thérapeutiques de la cohorte de patients prise en charge pour une récurrence locale ou régionale. Une cartographie anatomopathologique des patients ayant eu une prostatectomie offrirait la possibilité de valider les contours de la récurrence effectués sur l'IRM. Aussi, une étude qualitative de la localisation des récurrences (semblant prédominer à la base de la prostate, et à la prostate antérieure) offrirait des informations importantes sur d'éventuelles localisations plus à risque de sous-dosage. Il faudrait également rechercher si la récurrence est survenue sur la lésion initiale, et idéalement quantifier les localisations des lésions initiales y compris chez les patients n'ayant pas récidivé.

Un autre algorithme de recalage déformable est disponible sur Raystation®. Celui est basé sur les niveaux d'intensité de gris mais pourrait également incorporer les informations des contours d'un même organe sur les 2 examens. Devant l'absence de validation des recalages déformables, la comparaison des résultats dosimétriques des récurrences en utilisant un 2^{ème} algorithme de recalage déformable serait intéressante pour mieux estimer la robustesse et la fiabilité des données dosimétriques obtenues lors de cette étude.

Actuellement, une autre technique de curiethérapie est en cours d'évaluation pour le traitement exclusif des carcinomes prostatiques, la curiethérapie à haut débit de dose. Ce traitement est validé pour l'indication de boost après radiothérapie externe (93). Il ne fait pas encore figure de traitement de référence en monothérapie mais montre des résultats prometteurs (94) (95).

CONCLUSION

Nous avons présenté les résultats de survie de patients pris en charge par CBDD prostatique aux grains d'Iode125 au COL entre 2005 et 2011. Le suivi médian relativement long nous a permis d'avoir une estimation de différentes survies à 10 ans. Globalement nos résultats sont comparables à la littérature, avec un bon contrôle biochimique, une évolution métastatique peu fréquente et de rares décès liés au cancer de la prostate.

Nous avons observé avec l'étude de la cinétique du PSA, que le nadir et l'effet rebond sont des paramètres importants à prendre en considération dans le suivi et que la connaissance de leurs caractéristiques et leur association à la SSRB pouvaient nous guider dans la stratégie de surveillance et de prescription d'examen complémentaires en cas d'ascension du PSA.

L'étude dosimétrique des patients ayant récidivé localement a mis en évidence un sous-dosage au niveau des récidives mais également au niveau de la prostate. Une étude qualitative serait intéressante pour mieux expliquer les raisons de ces sous-dosages afin de prévenir les récidives locales et de mieux évaluer nos pratiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. INCa. Les cancers en France. Les Données. Edition 2015. Boulogne-Billancourt, avril 2016.
2. Leone N, Voirin N, Roche L et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2015. 62 p.
3. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Prog En Urol.* 2013;23:S57–S65.
4. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol.* 2007 Sep 6;19(1):163–7.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618–29.
6. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2012 Aug;72(4):269–76.
7. Franks LM. Latent Carcinoma: Imperial Cancer Research Fund Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 11th May 1954. *Ann R Coll Surg Engl.* 1954;15(4):236.
8. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866.
9. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle Biopsies on Autopsy Prostates: Sensitivity of Cancer Detection Based on True Prevalence. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 3;99(19):1484–9.
10. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239–2246.
11. Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(9):156–63.
12. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. *Prog En Urol.* 27(Suppl. 1):S95–144.
13. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999;161(3):835–839.
14. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117–20.
15. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US–MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology.* 2013;268(2):461–469.

16. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):390.
17. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey P. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
18. Pasteau O, Degrais P. The Radium Treatment of Cancer of the Prostate: Archives of The Roentgen Ray: Vol 18, No 11. *Arch Roentgen Ray*. 1914;18(11):396–410.
19. Barringer BS. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate; a review of one year's work. *JAMA*. 1917 Apr;68(17):1227–30.
20. Barringer BS. Radium in the treatment of prostatic carcinoma. *Ann Surg*. 1924;80(6):881.
21. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp D. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radio-active gold (Au 198): a preliminary report. *J Urol*. 1952 Aug;68(2):510–22.
22. Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol*. 1972 Dec;108(6):918–20.
23. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1983 Aug;130(2):283–6.
24. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: Results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Mar;67(3):812–22.
25. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Oct;72(2):421–32.
26. Ariane MM, Ploussard G, Rebillard X, Malavaud B, Rischmann P, Hennequin C, et al. Differences in practice patterns between urologists and radiation oncologists in the management of localized prostate cancer: a cross-sectional survey. *World J Urol*. 2015 Nov;33(11):1741–7.
27. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2006 Jan;5(1):9–13.
28. Davison BJ, Keyes M, Elliott S, Berkowitz J, Goldenberg SL. Preferences for sexual information resources in patients treated for early-stage prostate cancer with either radical prostatectomy or brachytherapy. *BJU Int*. 2004;93(7):965–969.
29. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
30. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
31. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Jan;58(1):25–33.
32. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized

prostate cancer. *J Urol*. 2005 May;173(5):1562–6.

33. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival Following I125 Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Oct;81(2):376–81.
34. Cosset J-M, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald J-C, Asselain B, et al. Selecting Patients for Exclusive Permanent Implant Prostate Brachytherapy: The Experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital Group on 809 Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Jul;71(4):1042–8.
35. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(4):789–799.
36. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315–321.
37. Rosenthal SA, Bittner NHJ, Beyer DC, Demanes DJ, Goldsmith BJ, Horwitz EM, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Feb;79(2):335–41.
38. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):6–19.
39. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097–1105.
40. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose–response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(1):101–108.
41. Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC. What is the optimal dose for 125 I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy*. 2002;1(2):83–89.
42. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Feb;67(2):327–33.
43. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Apr;83(1):3–10.
44. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
45. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jul;65(4):965–74.
46. Mazon R, Bajard A, Pommier P. Rebond de la concentration du PSA sérique après curiethérapie de prostate: retour sur un phénomène fréquent et perturbant. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Dec;16(8):702–10.
47. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, Prete JJ. Timing of computed tomography–based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1111–1115.
48. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced

- dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology*. 2004 May;63(5):922–7.
49. Brock KK, Sharpe MB, Dawson LA, Kim SM, Jaffray DA. Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration: Accuracy of FEM-based multi-organ deformable image registration. *Med Phys*. 2005 May 20;32(6):1647–59.
50. Brock KK, Nichol AM, Ménard C, Moseley JL, Warde PR, Catton CN, et al. Accuracy and sensitivity of finite element model-based deformable registration of the prostate: Accuracy and sensitivity of prostate FEM-based deformable registration. *Med Phys*. 2008 Aug 12;35(9):4019–25.
51. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228–42.
52. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):428–35.
53. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1035–41.
54. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1261–1266.
55. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125 I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):31–40.
56. Stone N, Stock R, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):803–7.
57. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, Shippy A, Chan H, Fridman D, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jan;67(1):65–70.
58. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (Radiation Therapy Oncology Group 98-05). *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jan;67(1):39–47.
59. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JGH, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-Term Biochemical and Survival Outcome of 921 Patients Treated With I-125 Permanent Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Apr;76(5):1433–8.
60. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer: Prostate Brachytherapy 10-Year Outcomes. *Cancer*. 2013 Apr 15;119(8):1537–46.
61. Bolla M, Verry C, Giraud J-Y, Long J-A, Conil M, Abidi R, et al. Results of a cohort of 200 hormone-naïve consecutive patients with prostate cancer treated with iodine 125 permanent interstitial brachytherapy by the same multidisciplinary team. *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Nov;18(7):643–8.
62. Dickinson PD, Malik J, Mandall P, Swindell R, Bottomley D, Hoskin P, et al. Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK: I-125 brachytherapy for low-risk prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU Int*. 2014 May;113(5):748–53.
63. Insee, statistiques de l'état civil et estimations de population.

64. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014 Feb;110(2):213–28.
65. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Jan;98(1):81–6.
66. Berrington de Gonzalez A, Wong J, Kleinerman R, Kim C, Morton L, Bekelman JE. Risk of Second Cancers According to Radiation Therapy Technique and Modality in Prostate Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol.* 2015 Feb;91(2):295–302.
67. Wang C, King CR, Kamrava M, Iwamoto KS, Chen AM, Low D, et al. Pattern of solid and hematopoietic second malignancy after local therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Apr;123(1):133–8.
68. Hinnen KA, Schaapveld M, van Vulpen M, Battermann JJ, van der Poel H, van Oort IM, et al. Prostate Brachytherapy and Second Primary Cancer Risk: A Competitive Risk Analysis. *J Clin Oncol.* 2011 Dec;29(34):4510–5.
69. Tsai HK, D’Amico AV, Sadetsky N, Chen M-H, Carroll PR. Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer and the Risk of Cardiovascular Mortality. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 17;99(20):1516–24.
70. Nguyen PL, Je Y, Schumacher FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2011 Jul 12;306(21):2359–66.
71. Nguyen PL, Chen M-H, Beckman JA, Beard CJ, Martin NE, Choueiri TK, et al. Influence of Androgen Deprivation Therapy on All-Cause Mortality in Men With High-Risk Prostate Cancer and a History of Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Mar;82(4):1411–6.
72. Denham JW, Steigler A, Wilcox C, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, et al. Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1058–1068.
73. Ko EC, Stone NN, Stock RG. PSA Nadir of <math>< 0.5\text{ ng/mL}</math> Following Brachytherapy for Early-Stage Prostate Adenocarcinoma is Associated With Freedom From Prostate-Specific Antigen Failure. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Jun;83(2):600–7.
74. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA Kinetics and PSA Bounce Following Permanent Seed Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Oct;69(2):426–33.
75. Mazon R, Bajard A, Montbarbon X, Gassa F, Malet C, Rocher F, et al. Permanent 125I-seed prostate brachytherapy: early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):46.
76. Thompson A, Keyes M, Pickles T, Palma D, Moravan V, Spadinger I, et al. Evaluating the Phoenix Definition of Biochemical Failure After 125I Prostate Brachytherapy: Can PSA Kinetics Distinguish PSA Failures From PSA Bounces? *Int J Radiat Oncol.* 2010 Oct;78(2):415–21.
77. Engeler DS, Schwab C, Thöni AF, Hochreiter W, Prikler L, Suter S, et al. PSA bounce after 125I-brachytherapy for prostate cancer as a favorable prognosticator. *Strahlenther Onkol.* 2015 Oct;191(10):787–91.
78. Bernstein MB, Ohri N, Hodge JW, Garg M, Bodner W, Kalnicki S, et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy.* 2013;4:210–4.
79. Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, et al. PSA Bounce and Biochemical Failure After Brachytherapy for Prostate Cancer: A Study of 820 Patients With a Minimum of 3 Years of Follow-Up. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Jul;80(3):735–

- 41.
80. Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JGH, Frank SJ, van Vulpen M. Prostate Specific Antigen Bounce Is Related to Overall Survival in Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Feb;82(2):883–8.
81. Stone NN, Stock RG, White I, Unger P. Patterns of Local Failure Following Prostate Brachytherapy. *J Urol*. 2007 May;177(5):1759–64.
82. Bostwick DG, Meiers I. Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Mar;131(3):360–71.
83. Kishan AU, Kupelian PA. Late rectal toxicity after low-dose-rate brachytherapy: Incidence, predictors, and management of side effects. *Brachytherapy*. 2015 Mar;14(2):148–59.
84. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional Outcomes and Complications Following Radiation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):112–27.
85. Leong N, Pai HH, Morris WJ, Keyes M, Pickles T, Tyldesley S, et al. Rectal Ulcers and Rectoprostatic Fistulas after 125 I Low Dose Rate Prostate Brachytherapy. *J Urol*. 2016 Jun;195(6):1811–6.
86. van Vulpen M, van den Berg CAT, Moman MR, van der Heide UA. Difficulties and potential of correlating local recurrences in prostate cancer with the delivered local dose. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):180–4.
87. Crehange G, Krishnamurthy D, Cunha JA, Pickett B, Kurhanewicz J, Hsu I-C, et al. Cold spot mapping inferred from MRI at time of failure predicts biopsy-proven local failure after permanent seed brachytherapy in prostate cancer patients: Implications for focal salvage brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):246–50.
88. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(1):221–230.
89. Keyes M, Pickles T, Agranovich A, Kwan W, Morris WJ. 125I reimplantation in patients with poor initial dosimetry after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Sep;60(1):40–50.
90. Putora PM, Plasswilm L, Seelentag W, Schiefer J, Markart P, Schmid H-P, et al. Re-implantation after insufficient primary 125-i permanent prostate brachytherapy. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):194.
91. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):630–42.
92. Peters M, Moman MR, van der Poel HG, Vergunst H, de Jong IJ, Vijverberg PLM, et al. Patterns of outcome and toxicity after salvage prostatectomy, salvage cryosurgery and salvage brachytherapy for prostate cancer recurrences after radiation therapy: a multi-center experience and literature review. *World J Urol*. 2013 Apr;31(2):403–9.
93. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):325–32.
94. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rödel C, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clin Oncol [Internet]*. 2017 Mar [cited 2017 May 24]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655517301164>
95. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, Heath E, Efstathiou J, Dorff T, et al. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1737–43.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques du TDM J30 et de l'IRM J30

<u>Cas</u>	<u>TDM J30</u> <u>Date</u>	<u>Coupes</u> <u>Epaisseur</u>	<u>Coupes</u> <u>Espacement</u>	<u>Matrice</u>	<u>Taille pixel</u>	<u>IRM J30</u> <u>Date et Séquence</u>	<u>Coupes</u> <u>Epaisseur</u>	<u>Coupe</u> <u>Espacement</u>	<u>Matrice</u>	<u>Taille pixel</u>
1	12/03/2008	3 mm	5 mm	512x512	0,40/0,40 mm	07/03/2008 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,31/0,31 mm
2	29/04/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,49/0,49 mm	20/04/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,31/0,31 mm
3	10/11/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,53/0,53 mm	06/11/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	384x384	0,47/0,47 mm
4	02/12/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,44/0,44 mm	04/12/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	384x384	0,47/0,47 mm
5	16/12/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,55/0,55 mm	11/12/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	384x384	0,47/0,47 mm
6	02/02/2011	3 mm	3 mm	512x512	0,77/0,77 mm	25/01/2011 Axial T2	5 mm	5 mm	512x512	0,59/0,59 mm
7	10/01/2007	3 mm	5 mm	512x512	0,49/0,49 mm	12/01/2007 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,31/0,31 mm
8	08/04/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,58/0,58 mm	03/04/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,31/0,31 mm
9	25/11/2009	3 mm	5 mm	512x512	0,43/0,43 mm	20/11/2009 Axial T2	4 mm	4 mm	384x384	0,47/0,47 mm
10	14/09/2011	3 mm	3 mm	512x512	0,56/0,56 mm	12/09/2011 Axial T2	5 mm	5 mm	512x512	0,59/0,59 mm
11	27/01/2010	3 mm	5 mm	512x512	0,62/0,62 mm	18/01/2010 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,78/0,78 mm
12	17/03/2010	3 mm	5 mm	512x512	0,37/0,37 mm	09/03/2010 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,74/0,74 mm
13	08/10/2008	3 mm	5 mm	512x512	0,52/0,52 mm	03/10/2008 Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,78/0,78 mm

Annexe 2 : Caractéristiques des IRM de récidence

<u>Cas</u>	<u>Date IRM</u>	<u>Lieu</u>	<u>Séquence Récidive</u>	<u>Coupes Epaisseur</u>	<u>Coupes Espacement</u>	<u>Matrice</u>	<u>Taille pixel</u>	<u>Séquence Prostate</u>	<u>Coupes Epaisseur</u>	<u>Coupes Espacement</u>	<u>Matrice</u>	<u>Taille pixel</u>
1	27/04/2011	COL	Lava Dyn Ph7	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
2	29/06/2011	COL	Lava Dyn Ph7	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
3	15/06/2011	COL	Lava Dyn Ph8	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
4	11/04/2012	COL	Lava Dyn Ph8	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
5	31/08/2011	COL	Lava Dyn Ph7	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
6	12/06/2012	COL	Lava Dyn Ph8	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
7	31/01/2014	COL	Lava Dyn Ph7	4,6 mm	2,3 mm	512x512	0,66/0,66mm	Axial cube T2	1,4 mm	0,7 mm	512x512	0,55/0,55mm
8	02/01/2013	COL	Lava Dyn Ph9	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,6 mm	0,8 mm	512x512	0,59/0,59mm
9	20/08/2013	HURIEZ	Dyn Angle 17 Ph8	8 mm	4 mm	256x256	0,63/0,63mm	Axial T2	2,5 mm	2,5 mm	512x512	0,37/0,37mm
10	10/09/2013	HURIEZ	Dyn Angle 17 Ph8	8 mm	4 mm	256x256	0,63/0,63mm	Axial T2	2,5 mm	2,5 mm	512x512	0,37/0,37mm
11	07/10/2015	COL	Lava Dyn Ph8	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,37/0,37mm
12	22/02/2012	COL	Lava Dyn Ph7	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial cube T2	1,2 mm	0,6 mm	512x512	0,51/0,51mm
13	25/05/2016	COL	Lava Dyn Ph7	6 mm	3 mm	512x512	0,55/0,55mm	Axial T2	4 mm	4 mm	512x512	0,37/0,37mm

AUTEUR : Nom : BASSON

Prénom : Laurent

Date de Soutenance : 14 juin 2017

Titre de la Thèse : Curiethérapie prostatique à bas débit de dose : Expérience du Centre Oscar Lambret sur 220 patients et étude dosimétrique des récidives

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oncologie Radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie Radiothérapie

Mots-clés : Curiethérapie, Cancer, Prostate, Récidives, Dosimétrie, Recalage déformable

Résumé :

Contexte : La Curiethérapie à bas débit de dose (CBDD) est un des traitements de référence du cancer de la prostate à faible risque et de certains cancers de risque intermédiaire. La dose reçue par la prostate lors de la CBDD est un critère pronostic majeur, mais la dose reçue par les récidives a été peu étudiée. Nous avons évalué les données de survies et de cinétique du PSA des patients traités par CBDD au Centre Oscar Lambret. Une étude dosimétrique des récidives locales a également été effectuée.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur tous les patients traités initialement par CBDD prostatique au Centre Oscar Lambret entre 2005 et 2011. La technique du pré-implant était utilisée suivi secondairement d'une implantation de grains d'Iode125. Nous avons analysé la survie sans récurrence biochimique (SSRB), la survie globale, spécifique, sans métastases et sans traitement, ainsi que le nadir du PSA et l'effet rebond. Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse dosimétrique des récidives locales en effectuant un recalage déformable par l'algorithme MORFEUS® entre l'IRM de récurrence et le TDM J30. La D90 et la V100 de la prostate et des récidives ont été estimées. La survie a été estimée selon Kaplan-Meier, les comparaisons ont été faites selon le test de Student ou de Wilcoxon, le test du log rank et le modèle de Cox.

Résultats : La cohorte était constituée de 220 patients, 74% à faible risque, 25% à risque intermédiaire, 1% à haut risque. La SSRB était de 91,9% (IC95 88,2 – 95,6) à 5 ans, et 77,5% (IC95 69,4 – 86,6) à 10 ans pour un suivi médian de 7,5 ans. On notait 3 décès par cancer de la prostate (1,4%) et 7 patients en évolution métastatique (3,2%). La survie sans traitement à 10 ans était de 83,3%. Un nadir du PSA effondré (médiane 0,09 ng/mL) et la survenue d'un effet rebond (43% des patients évalués) étaient associés à une meilleure SSRB ($p < 0,001$ et $p = 0,008$). L'effet rebond mimait une récurrence biochimique chez 16 patients. La D90 de la prostate et de la portion intraprostatique des récidives étaient < 145 Gy (110 Gy, $p = 0,002$; et 116 Gy, $p = 0,031$), ainsi que les V100 $< 95\%$ (79%, $p < 0,001$; et 67%, $p = 0,006$).

Conclusion : Les résultats de survie des patients traités par CBDD sont excellents et équivalents à ceux de la littérature. Il existait un sous-dosage au niveau des récidives locales associé à un sous-dosage prostatique. Une analyse qualitative pourrait être effectuée pour expliquer ces sous-dosages.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric LARTIGAU

Assesseurs : Pr Arnauld VILLERS, Pr Xavier LEROY, Pr Philippe PUECH, Dr David PASQUIER