



Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Alice THERON DESOUBEAUX

Née le 23 décembre 1988 à Tours (37)

**Évaluation des facteurs prédictifs de rechute biochimique après
curiethérapie de prostate interstitielle à l'iode 125 au Centre
Hospitalier Universitaire de Tours**

Présentée et soutenue publiquement le **29 juin 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Olivier HAILLOT, Urologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Docteur Aurore BLEUZEN, Radiologie, PH, CHU – Tours

Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Guillaume JANORAY, Radiothérapie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeurs de thèse :

Professeur Gille CALAIS, Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURCH Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....Physiologie
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle

ZEMMOURA IyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences
BOREL StéphanieOrthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
LEMOINE MaëlPhilosophie
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT PhilippeChargé de Recherche INRA – UMR INRA 1262
GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT MarieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK ClaireChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon président de jury de thèse, Monsieur le Professeur Haillet,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Calais,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait confiance. C'est avec plaisir et honneur que je travaillerai à vos côtés. Vos qualités professionnelles, votre rigueur et votre empathie sont pour moi des exemples à suivre.

A ma directrice de thèse, Madame le Professeur Fromont-Hankard,

Je vous remercie pour votre aide précieuse, votre attention, vos idées et votre rigueur tout au long de ce travail. Merci de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait découvrir votre spécialité. Ce fut un honneur d'apprendre à vos côtés.

A Madame le Docteur Bleuzen,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bruyère,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

A monsieur le Docteur Guillaume Janoray, je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je te remercie pour ta bonne humeur et tes conseils précieux au cours des semestres passés ensemble en tant que co-interne puis en tant que chef. Je serai heureuse de travailler à tes côtés. Enfin, je te remercie pour tes blagues qui méritent toujours d'interrompre une consultation. (Sais-tu quel est le sport le plus silencieux ?)

Aux patients, qui ont pris le temps de répondre au questionnaire et qui ont contribué à la réalisation de cette thèse, merci de votre participation.

A Julie Ceccone, merci pour tes conseils si précieux, rigoureux et bienveillants même à 3000 kms. Travailler à tes côtés est un plaisir.

A Roseline Guibon, je te remercie pour ton travail minutieux et pour ton aide à la réalisation de cette thèse.

A toute l'équipe du CORAD : médecins, physiciens, manipulateurs, dosimétristes, secrétaires, cadre, infirmières et aide-soignantes, et plus particulièrement au Docteur Sophie Chapet, merci de m'avoir accompagnée au cours des différents semestres passés à vos côtés. Vos conseils sont précieux. Merci pour votre bonne humeur et votre aide au quotidien.

A Amandine Ruffier-Loubière, merci de m'avoir donné goût pour cette belle spécialité et pour toutes nos discussions qui m'ont accompagnée depuis le stage infirmier de deuxième année !

Au service de radiothérapie d'Orléans, c'est avec vous que tout a commencé ! Merci de m'avoir enseigné les bases de la radiothérapie avec bienveillance. Merci ECO de m'avoir confié mes tous premiers travaux. Merci HT pour le DU de princesse et pour tout le reste. Merci MF pour ton rire communicatif. Merci OM pour ton amitié (et surtout pour Jules). Merci TW de m'avoir appris la rigueur dans les contourages. Merci à toute l'équipe d'infirmières et aide-soignantes (et plus particulièrement à Aude et Solène). Merci aux

secrétaires, physiciens, dosimétristes, et manip pour votre aide au quotidien (et pour les m&m's au poste). Merci à Sylvie Pasquier, la meilleure des mamans de substitution.

A l'équipe du CORT37, merci de m'accueillir pour ce dernier semestre avant de plonger dans le grand bain !

A mes co-internes de radiothérapie : Francis, Roro, Jaja, Nicolas Milhadesse sans vous cela n'aurait pas été pareil.

A mes autres co-internes :

A Marion, ma toute toute toute première co-interne qui est devenue ma meilleure amie. Tu m'as dit que j'étais faite, pour une drôle de vie... J'ai des idées plein la tête et je fais ce que j'ai envie !

A Clémence, notre rencontre aura vite été une évidence.

A Mathilde J., merci pour ces bons moments passés à Blois, merci de nous avoir initiées aux joies de la radiologie.

A Mathilde C., merci pour ton soutien et ta douceur (grâce à toi les gardes au SAU sont presque un doux souvenir).

A mes amis internes tourangeaux, à Marie, Marlène, Guillaume B., Pauline, Laurianne, Fanny, Diane, Nicolas, Camille, Margaux, Nathaniel, Claire et Lila. Merci de m'avoir accompagnée durant ces cinq années d'internat.

A mes amis depuis l'externat :

A Anne Flore, merci pour toutes ces années depuis... le tout premier jour de Concours Sup !

A Mailys, merci pour toutes ces soirées révisions avec une tisane-mamie puis aux soirées SFJRO à refaire le monde devant la porte de notre chambre.

A Clotilde, merci pour cette année de D4 intense qui nous a permis d'atteindre nos objectifs, mais surtout de sceller notre amitié.

A Marion G., à Bastien, à Emilie, à Caroline, aux bichettes.

A mes amies de toujours :

A Laure, à mon amie exceptionnelle, merci de m'accompagner depuis toujours.

A Alix, à mon réquiné, à Mat, à Russell, au cahier de nous, à Christiane l'esthéticienne, à Amélie, au petit KV (car c'est pratique quand il pleut), au pacte des fleurs, à la DNL, à Méribel, au jardin des langues. Que de souvenirs, je crois qu'il ne peut plus rien nous arriver d'affreux maintenant.

A ma famille, j'espère que ce travail vous rendra fiers.

A ma maman, mon modèle, je t'aime.

A mon papa, le meilleur médecin, j'espère que tu seras fier de ce travail.

A Antoine, sur qui je pourrai toujours compter. En espérant que toi aussi tu trouves ta voie.

A Philippine, notre soleil. Merci pour le bonheur que tu nous apportes chaque jour.

A Guillaume, mon essentiel.

RESUME

Objectifs : Rapporter les résultats carcinologiques et rechercher des biomarqueurs prédictifs de rechute biochimique chez les patients atteints d'un cancer de prostate localisé après curiethérapie exclusive.

Matériels et méthodes : L'analyse des résultats carcinologiques a été réalisée pour les 269 patients traités pour un cancer de prostate localisé par curiethérapie en monothérapie, entre 2003 et 2016 au CHU de Tours. Une relecture anatomo-pathologique centralisée a été effectuée pour les 90 patients ayant du matériel biopsique disponible. L'analyse de la prolifération cellulaire (Ki67 et Cycline D1), des protéines du NHEJ (*Non Homogous End Joining*) impliqués dans la réparation de l'ADN et des marqueurs potentiels d'agressivité tumorale (PTEN, ERG, SPINK1 et Zeb1) a été réalisée par immunohistochimie sur *tissue microarrays* pour les 71 patients qui avaient un envahissement tumoral sur les biopsies de plus de 2 mm après relecture. Il a été attribué rétrospectivement un grade selon la CTCAE (*Commun Toxicity Criteria Adverse Event*) à la toxicité urinaire et digestive, aiguë et tardive.

Résultats : Vingt-huit rechutes biochimiques ont été observées parmi les 269 patients avec un suivi moyen de 76 mois et un recul maximal de 169 mois. La survie sans récurrence à 5 ans était de 93 %. Une densité de PSA > 0,18 ng/mL/cc ($p = 0,016$), un volume prostatique < 37 cc ($p = 0,017$) et un nadir de PSA après curiethérapie > 0,135 ng/mL ($p < 0,0001$) étaient associés à la rechute en analyse univariée. Après relecture, le groupe ISUP (*International Society Urological Pathology*) a été modifié pour 29 % de la population avec 57 patients ISUP 1, 21 patients ISUP 2 et 1 patient ISUP 3. Le groupe ISUP était plus fortement associé à une rechute biochimique après relecture ($p = 0,345$). Le taux de prolifération moyen déterminé par le pourcentage cellules exprimant Ki67 était de 0,48 % et 7 % de la cohorte avait une perte d'expression totale de PTEN. Aucun des marqueurs n'était associé significativement à la récurrence. La toxicité était essentiellement urinaire, se traduisant par une élévation du score IPSS (*International Prostate Score Symptom*) dans les trois mois post-curiethérapie et un retour à la normale dans l'année.

Conclusion : La densité de PSA paraît être un bon facteur prédictif de rechute biochimique, cependant une valeur seuil reste à définir. Une relecture anatomo-pathologique centralisée des biopsies est essentielle dans les études rétrospectives afin d'uniformiser l'évaluation pathologique initiale et diminuer le risque de biais. L'analyse immunohistochimique n'a pas pu mettre en évidence de biomarqueurs prédictifs de rechute en raison du nombre modéré de patients. Néanmoins, elle a permis de confirmer qu'il s'agissait de tumeurs peu agressives. La faible morbidité urinaire, digestive et sexuelle de la curiethérapie fait de ce traitement une technique attrayante pour les patients bien sélectionnés.

MOTS-CLES : cancer de prostate – curiethérapie – implants permanents – rechute biochimique – biomarqueurs – toxicité – PSA – densité de PSA

ABSTRACT

Purpose: To evaluate risk factors and effective biomarkers of biochemical failure for localized prostate cancer after permanent iodine-125 brachytherapy.

Materials and methods: The study retrospectively reviewed the medical records of 269 patients treated by iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer at Tours University Hospital between 2003 and 2016. Pathological reassessment of initial prostate cancer biopsies was realized for the 90 patients with available biopsy material. From this cohort, cancer cell proliferation (Ki67, cyclin D1), expression of key non-homologous end joining (NHEJ) proteins, involved in DNA-repair, and biomarkers of tumor aggressiveness (PTEN, ERG, SPINK1, Zeb1) were studied by immunohistochemistry performed on tissue microarrays for the 71 patients with at least a 2-mm cancer focus. Urinary symptoms and rectal toxicity both acute and late were reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Results: During a median follow-up time of 76 months, 28 patients experienced biochemical recurrence. Relapse-free survival rate at 5-year was 93 %. PSA density greater than 0.18 ng/mL/cm³ ($p = 0.016$), PSA nadir greater than 0,135 ($p < 0.0001$) and prostate volume $< 35\text{cm}^3$ ($p = 0.017$) were associated with biochemical relapse. The review of the initial slides reclassified the ISUP (International Society of Urological Pathology) grading group for 29% of the 90 patients (57 patients were ISUP 1.31 were ISUP 2 and 1 was ISUP 3). ISUP grading group after review tended to be associated with biochemical relapse ($p = 0.345$) when compared with initial score ($p = 0.656$). The median percentage of tumor nuclei stained for Ki67 was 0.48%. Loss of PTEN expression was found in 7% of cases. None of the biomarkers was found to be associated with biochemical relapse. Urinary symptoms flare was common after prostate brachytherapy with increase of IPSS (International Prostate Symptom Score) but IPSS was back to baseline usually within a year.

Conclusion: PSA density seems to be a good predictor for biochemical relapse. However, a cut-off still needs to be confirmed. Careful reassessment of prostate cancer samples is mandatory in retrospective studies to ensure a uniform grading. We weren't able to highlight molecular markers for biochemical relapse, mostly because only a few patients had available biopsy material. Yet, the study confirmed that the population had poorly aggressive cancer. Significant long-term toxicities are rare when brachytherapy is performed as monotherapy.

KEYWORDS: prostate cancer – brachytherapy – iodine 125 permanent seed implantation – biochemical relapse – biomarkers – toxicity – PSA – PSA density

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	13
ABREVIATIONS.....	18
INDEX DES FIGURES.....	20
INDEX DES TABLEAUX.....	22
INTRODUCTION.....	23
PATIENTS ET METHODES.....	26
1. POPULATION DE L'ETUDE.....	26
A. CRITERES D'INCLUSION.....	26
B. CRITERES DE NON-INCLUSION.....	27
<i>i. Espérance de vie inférieure à 5 ans.....</i>	<i>27</i>
<i>ii. Critères d'opérabilité.....</i>	<i>27</i>
<i>iii. Volume prostatique supérieur à 60 cm³.....</i>	<i>27</i>
<i>iv. Prise en compte du risque fonctionnel urinaire.....</i>	<i>28</i>
2. PROTOCOLE DE CURIETHERAPIE.....	28
A. TYPES DE SOURCES UTILISEES.....	28
B. PREPARATION TECHNIQUE.....	30
C. PREPARATION DU PATIENT.....	30
D. IMPLANTATIONS DES GRAINS.....	31
E. DOSIMETRIE PEROPERATOIRE EN TEMPS REEL.....	32
<i>i. Délinéation des volumes cibles.....</i>	<i>32</i>
<i>ii. Délinéation des organes à risque.....</i>	<i>32</i>

iii.	<i>Critères dosimétriques</i>	34
iv.	<i>Préplanning et implantation des aiguilles</i>	35
v.	<i>Implantation des grains d'iode 125</i>	37
F.	SUITES OPERATOIRES.....	38
G.	MESURES DE RADIOPROTECTION	39
i.	<i>Filtrage des urines</i>	39
ii.	<i>Protection des rapports sexuels</i>	39
iii.	<i>Précautions pour l'entourage</i>	40
iv.	<i>En cas de décès</i>	40
H.	SCANNER DOSIMETRIQUE A 1 MOIS	40
i.	<i>Volumes cibles et organes à risque</i>	41
ii.	<i>Dosimétrie</i>	41
I.	SURVEILLANCE ULTERIEURE.....	42
3.	RECUEIL DE DONNEES	42
A.	GENERALITES.....	42
B.	CRITERES DE RECHUTE BIOCHIMIQUE	43
C.	CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC DE REBOND.....	43
D.	RELECTURE DES BIOPSIES PROSTATIQUES INITIALES	43
E.	TISSUE MICROARRAY	44
i.	<i>Technique</i>	44
ii.	<i>Construction des blocs de TMA</i>	45
iii.	<i>Marquages immunohistochimiques</i>	46
iv.	<i>Anticorps utilisés</i>	46
v.	<i>Interprétation</i>	47
F.	RECUEIL DE LA TOXICITE	47
4.	TRAITEMENT DES DONNEES ET STATISTIQUES	47
5.	ACCORD ETHIQUE	48

RESULTATS	49
1. DESCRIPTION DE LA COHORTE.....	49
A. GENERALITES.....	49
B. CARACTERISTIQUES CARCINOLOGIQUES INITIALES.....	50
i. <i>Taux de PSA</i>	51
ii. <i>Volume prostatique</i>	51
iii. <i>Signes fonctionnels urinaires</i>	52
C. RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	52
D. DONNEES DOSIMETRIQUES.....	54
i. <i>Dosimétrie peropératoire</i>	55
ii. <i>Dosimétrie J30</i>	56
2. RESULTATS CARCINOLOGIQUES.....	57
A. SURVIE	58
B. SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE	58
3. ETUDE DES RECIDIVES BIOCHIMIQUES	58
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	59
B. DIAGNOSTIC DE LA RECIDIVE	60
C. TRAITEMENT DE LA RECIDIVE.....	60
D. ÉVALUATION DE FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE BIOCHIMIQUE.....	61
i. <i>Facteurs cliniques, biologiques et histologiques</i>	61
ii. <i>Immunohistochimie et recherche biomarqueurs prédictifs de rechute</i>	68
E. RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE	72
4. ETUDE DES REBONDS DE PSA.....	72
5. EVALUATION DES EFFETS SECONDAIRES	73
A. TOXICITE AIGUË.....	73

i. Toxicité urinaire aiguë.....	73
ii. Toxicité digestive aiguë.....	74
B. TOXICITE TARDIVE.....	74
i. Toxicité urinaire tardive.....	74
ii. Toxicité digestive tardive.....	76
DISCUSSION.....	77
1. ANALYSE DES RESULTATS CARCINOLOGIQUES.....	77
2. DIAGNOSTIC DE LA RECHUTE.....	79
3. FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE APRES CURIETHERAPIE.....	79
A. FACTEURS CLINICO-BIOLOGIQUES INITIAUX.....	79
B. DOSIMETRIE.....	82
C. IMMUNOHISTOCHEMIE.....	83
i. Biomarqueurs de prolifération cellulaire.....	83
ii. Biomarqueurs d'agressivité tumorale dans le cancer de la prostate.....	84
iii. Biomarqueurs de réparation de l'ADN.....	85
4. ANALYSE DU PHENOMENE DE REBOND.....	87
5. ROLE DE L'HORMONOTHERAPIE.....	87
6. ANALYSE DE LA TOXICITE.....	88
A. TOXICITE URINAIRE.....	88
B. TOXICITE DIGESTIVE.....	90
C. TOXICITE SEXUELLE.....	90
7. GESTION DES RECHUTES BIOCHIMIQUES.....	91
8. FAIBLESSES DE L'ETUDE.....	92
9. AUTRES INDICATIONS ET PERSPECTIVES DE LA CURIETHERAPIE.....	93

CONCLUSION.....95

BIBLIOGRAPHIE97

ANNEXES 113

ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ASTRO : *American society of Therapeutic Oncology*

AFU : Association Française d'Urologie

CDB : Cassure Double Brin

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CTV : *Clinical Target Volume*

CTCAE : *Commun Toxicity Criteria Adverse Event*

CIPR : Commission internationale de protection radiologique

D₉₀ : Dose couvrant 90 % du volume cible

DNA-PK : Protéine kinase dépendante de l'ADN

DNA-PKcs : *DNA-dependant protein kinase catalytic subunit*

EAU : *European Association for Urology*

EORTC : *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

ERERC : Espace de Réflexion Ethique Région Centre

ERG : *v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog*

ESTRO : *European SocieTy for Radiotherapy and Oncology*

Gec-ESTRO : Groupe européen de curiethérapie – *European SocieTy for Therapeutic Radiology and Oncology*

GTV : *Gross Tumor Volume*

Gy : Gray

HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

HDV : Histogramme Dose Volume

HIFU : *High-Intensity Focalized Ultrasounds*

IC₉₅ : Intervalle de Confiance à 95%

IIEF-5 : *International Index of Erectile Function – version 5*

IPDE5 : Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5

IMRT : *Intensity-Modulated Radiation Therapy*

IPSS : *International Prostate Score Symptom*

ISUP : *International Society of Urological Pathology*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NHEJ : *Non-homologous End Joining*

OAR : Organe A Risque

PSA : *Prostate Specific Antigen*

PSAD : Densité de PSA

PTV : *Planning Target Volume*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SPINK1 : *Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 1*

TEP-choline : Tomoscintigraphie à Emission de Positons à la ¹⁸F-Fluorocholine

TMA : *Tissue MicroArrays*

V₁₀₀ : Pourcentage du volume cible recevant 100 % de la dose de prescription

V₁₅₀ : Pourcentage du volume cible recevant 150 % de la dose de prescription

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1. GRAIN LIBRE SELECTSEED® 125 I DE NUCLETRON® CONTENANT UNE TIGE D'ARGENT CYLINDRIQUE RETVUE D'UNE COUCHE D'HALOGENURE D'ARGENT (AGCl / AgI).....	29
FIGURE 2. GRAIN LIBRE ISOSEED® I-125 (I25.S06) DE BEBIG® CONTENANT UN FIN MARQUEUR EN OR, INCLUS DANS UN VECTEUR EN CERAMIQUE CONTENANT L'IODE RADIOACTIF, SPECIFIQUEMENT CONÇU POUR UNE VISIBILITE OPTIMALE EN TDM.	29
FIGURE 3. DISPOSITIF DE CURIETHERAPIE AVEC SONDE D'ECHOGRAPHIE, STEPPER ET GRILLE PERINEALE PERFOREE, PERMETTANT LE REPERAGE AVEC IMPLANTATION DES AIGUILLES.....	31
FIGURE 4. TROIS COUPES ECHOGRAPHIQUES TRANSVERSES A DIFFERENTES HAUTEURS AVEC DELINEATION DES VOLUMES D'INTERETS LORS DE LA CURIETHERAPIE : VOLUME CIBLE PREVISIONNEL PROSTATIQUE (ROUGE), URETRE PROSTATIQUE (JAUNE) ET RECTUM (ORANGE).	33
FIGURE 5. COUPES ECHOGRAPHIQUES RECONSTRUITES DANS LES 3 PLANS AVEC DELINEATION SUR LES COUPES TRANSVERSES DES VOLUMES D'INTERETS LORS DE LA CURIETHERAPIE : PROSTATE, URETRE PROSTATIQUE ET PAROI ANTERIEURE DU RECTUM.	33
FIGURE 6. A PARTIR D'UNE IMAGE ECHOGRAPHIQUE DE LA PROSTATE, UNE FOIS LES AIGUILLES PERIPHERIQUES IMPLANTEES, UN SYSTEME DE PROGRAMMATION THERAPEUTIQUE (ICI VARISEED® DE VARIAN®) PERMETTAIT DE CALCULER LE NOMBRE DE GRAINS NECESSAIRES AINSI QUE LEUR POSITIONNEMENT EXACT.	36
FIGURE 7. INSERTION DES AIGUILLES AU TRAVERS DE LA GRILLE PERINEALE SELON LES COORDONNEES ETABLIES LORS DU PREPLANNING	36
FIGURE 8. CHARGEUR AUTOMATIQUE SEEDSELECTRON® PERMETTANT L'IMPLANTATION DES GRAINS D'IODE 125 AVEC LE SYSTEME NUCLETRON®	37
FIGURE 9. APPLICATEUR MICK®M PERMETTANT L'IMPLANTATION DES GRAINS D'IODE 125 AVEC LE SYSTEME BEBIG® ET CARTOUCHES CONTENANT LES GRAINS D'IODE RADIOACTIFS ADAPTABLES.....	37
FIGURE 10. A PARTIR D'UNE IMAGE ECHOGRAPHIQUE DE LA PROSTATE, UN SYSTEME DE PROGRAMMATION THERAPEUTIQUE (ICI ONCENTRA PROSTATE® V4.2.2 DE NUCLETRON®) PERMET DE CALCULER LE NOMBRE D'AIGUILLES ET DE GRAINS NECESSAIRES AINSI QUE LEUR POSITIONNEMENT EXACT.	38

FIGURE 11. POST-PLANNING DANS LE LOGICIEL ONCENTRA® PROSTATE DE NUCLETRON® V4.2.2.	
VISUALISATION DU CONTOURAGE DE LA PROSTATE (ROUGE) ET DU RECTUM(ORANGE) SUR LES IMAGES	
SCANNER A J30.....	41
FIGURE 12. CONSTRUCTION ET UTILISATION DE TISSUE MICROARRAY POUR IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS	
.....	45
FIGURE 13. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CURIETHERAPIE PAR AN DE 2003 A 2016 AU CHU DE TOURS.	49
FIGURE 14. DIAGRAMME EN MOUSTACHE REPRESENTANT LA DISTRIBUTION DU TAUX DE PSA AU DIAGNOSTIC.	51
FIGURE 15. DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LA POPULATION AVEC DU MATERIEL BIOPSIQUE DISPONIBLE POUR	
RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	53
FIGURE 16. DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LA POPULATION SUR LAQUELLE L'ANALYSE DOSIMETRIQUE A PU	
ETRE REALISEE	55
FIGURE 17. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE A 5 ANS SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (EN	
POINTILLES, INTERVALLE DE CONFIANCE A 95 %)	58
FIGURE 18. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER DE LA DENSITE DE PSA	61
FIGURE 19. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER SELON LE VOLUME PROSTATIQUE	62
FIGURE 20. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LE NADIR DE PSA.....	62
FIGURE 21. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER APRES RELECTURE DU SCORE DE	
L'ISUP.....	63
FIGURE 22. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LA D_{90} A J30.....	67
FIGURE 23. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LA V_{100} A J30.....	68
FIGURE 24. DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LA POPULATION SELECTIONNEE POUR LA RELECTURE ANATOMO-	
PATHOLOGIQUE ET POUR L'ANALYSE IMMUNOHISTOCHEMIE.....	69
FIGURE 25. COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LE TAUX DE PSA	
PRETHERAPEUTIQUE DES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE IMMUNOHISTOCHEMIE.	71
FIGURE 26. ÉVOLUTION DU SCORE IPSS AU COURS DU TEMPS APRES CURIETHERAPIE DE PROSTATE	76

INDEX DES TABLEAUX

<i>TABLEAU 1. TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTICORPS UTILISES POUR LES TMA</i>	<i>46</i>
<i>TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION.....</i>	<i>50</i>
<i>TABLEAU 3. CARACTERISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES AVANT ET APRES RELECTURE.....</i>	<i>54</i>
<i>TABLEAU 4. DONNEES DOSIMETRIQUES PEROPERATOIRES.....</i>	<i>56</i>
<i>TABLEAU 5. CONFORMITE DE LA DOSIMETRIE PEROPERATOIRE</i>	<i>56</i>
<i>TABLEAU 6. DONNEES DOSIMETRIQUES J30.....</i>	<i>57</i>
<i>TABLEAU 7. CONFORMITE DE LA DOSIMETRIE A J30</i>	<i>57</i>
<i>TABLEAU 8. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS EN RECIDIVE BIOCHIMIQUE APRES CURIETHERAPIE DE PROSTATE EXCLUSIVE PAR RAPPORT A LA COHORTE TOTALE</i>	<i>59</i>
<i>TABLEAU 9. CARACTERISTIQUES DOSIMETRIQUES DES PATIENTS AYANT RECHUTE</i>	<i>64</i>
<i>TABLEAU 10. LOCALISATION DE LA TUMEUR AU DIAGNOSTIC ET LORS DE LA RECHUTE POUR LES 28 PATIENTS AYANT RECHUTE</i>	<i>65</i>
<i>TABLEAU 11. RESULTATS DES MARQUAGES IMMUNOHISTOCHEMIIQUES</i>	<i>70</i>
<i>TABLEAU 12. RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE SELON LE MODELE DE COX</i>	<i>72</i>
<i>TABLEAU 13. RECENSEMENT DE LA TOXICITE URINAIRE AIGUË APRES CURIETHERAPIE SELON LA CTCAE VERSION 5</i>	<i>73</i>
<i>TABLEAU 14. RECENSEMENT DE LA TOXICITE DIGESTIVE AIGUË APRES CURIETHERAPIE SELON LA CTCAE VERSION 5</i>	<i>74</i>
<i>TABLEAU 15. RECENSEMENT DE LA TOXICITE URINAIRE TARDIVE APRES CURIETHERAPIE SELON LA CTCAE VERSION 5.....</i>	<i>75</i>
<i>TABLEAU 16. RECENSEMENT DE LA TOXICITE DIGESTIVE TARDIVE APRES CURIETHERAPIE SELON LA CTCAE VERSION 5.....</i>	<i>76</i>

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, avec une incidence de 56 800 nouveaux cas par an en France en 2012 selon l'Institut de Veille Sanitaire (www.invs.sante.fr). Il s'agit d'un réel enjeu de santé publique : du fait du vieillissement de la population et des progrès réalisés dans le dépistage, son incidence est en augmentation régulière.

Bien que les conclusions de plusieurs études ne soient pas en faveur d'un dépistage de masse, de nombreux patients ont recours à un dépistage individuel (1-3). Le dépistage du cancer de la prostate augmente les chances de guérison du patient en permettant sa détection à un stade précoce et asymptomatique (4-6).

L'enjeu de l'émergence de ces cancers de bon pronostic est de proposer un traitement offrant les meilleurs résultats carcinologiques avec le moins d'effets secondaires possibles. A ce jour, quatre options thérapeutiques peuvent être proposées en cas de cancer de prostate à faible risque selon la classification d'Amico (Annexe 1) : la surveillance active, la radiothérapie externe, la prostatectomie radicale et la curiethérapie (7,8). Le déroulement et les conséquences de ces traitements sont très différents, bien que l'efficacité de ces trois derniers semble comparable (9-12). Si certains critères d'orientation sont reconnus, un choix parmi les options thérapeutiques s'offre souvent au patient.

L'objectif de la curiethérapie de bas débit de dose avec implants permanents de grains d'iode 125 est d'irradier la totalité de la glande prostatique à la dose de 144 Gy (13,14). La faible énergie des photons en cause (29 kV pour l'iode 125), permet de délivrer une forte dose de façon extrêmement localisée, limitant ainsi l'irradiation des

tissus sains environnants avec, de plus, les avantages de l'irradiation continue (la période de l'iode 125 est de 59 jours) (15).

Certains facteurs de risque de récurrence biochimique sont connus : le taux de PSA (*Prostate Specific Antigen*), le stade TNM (Annexe 2), le groupe selon l'ISUP (*International Society of Urological Pathology*) 2014 (anciennement score Gleason) (Annexe 3), et les paramètres dosimétriques tels que la dose minimale reçue par 90 % de la prostate (D_{90}) et le volume de prostate recevant 100 % de la dose prescrite (V_{100}) (16–18). Cependant le taux de réponse à la curiethérapie est variable avec un taux de rechute à cinq ans allant de 4 à 29 % selon les études (19), et il paraît donc nécessaire de rechercher des biomarqueurs prédictifs d'une rechute biochimique après curiethérapie. Un nombre limité d'études s'y sont intéressées, principalement en raison du peu de matériel tumoral disponible sur les biopsies prostatiques.

Le *design* des études est principalement rétrospectif puisque la récurrence survient plusieurs années après le traitement. La comparaison entre des cas récents et des cas plus anciens est alors biaisée par l'évolution de la classification de Gleason au cours du temps. Une relecture centralisée des biopsies prostatiques est donc nécessaire pour l'étude de biomarqueurs pronostiques afin d'uniformiser l'évaluation pathologique (20).

Les objectifs de cette thèse sont de :

- Rapporter l'expérience du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours concernant la curiethérapie de prostate exclusive avec une analyse des résultats carcinologiques à la lumière des données de la littérature avec un recul maximal de 14 ans.

- Rechercher des biomarqueurs de récurrence biochimique chez les patients atteints d'un cancer de prostate localisé traité par curiethérapie interstitielle à l'iode 125, après relecture centralisée des biopsies prostatiques initiales.

PATIENTS ET METHODES

1. POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique au sein du service d'oncologie et de radiothérapie du CHU de Tours. Tous les patients ayant reçu un traitement par curiethérapie de bas débit de dose par implantation permanente de grains d'iode 125 en monothérapie ont été inclus consécutivement de 2003 à 2016.

A. Critères d'inclusion

Toutes les indications thérapeutiques ont été validées au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'urologie. Conformément aux recommandations, les options thérapeutiques en cas de cancer de prostate localisé à faible risque étaient : une surveillance active, une irradiation externe, une prostatectomie radicale ou une curiethérapie. Les différentes modalités thérapeutiques ont été expliquées au patient au cours de deux consultations, l'une avec l'urologue et l'autre avec le radiothérapeute, afin qu'il puisse participer au choix du traitement de façon éclairée.

Selon les recommandations des sociétés savantes européennes (ESTRO : *European Society for Radiotherapy and Oncology*, EAU : *European Association for Urology* et EORTC : *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) de l'année 2000, les critères suivants devaient être remplis afin de proposer un traitement par curiethérapie prostatique (13) :

- Stade clinique inférieur à T2b (Annexe 2) (5),
- Concentration sérique du PSA inférieure ou égale à 10 ng/mL,
- Score de Gleason inférieur à 7 (groupe 1 de l'ISUP) (6).

Ces indications ont eu tendance à s'élargir au fur et à mesure des années et ont fait l'objet de nouvelles recommandations de l'AFU en 2007 (21). Il devient notamment possible de proposer ce traitement en cas de score de Gleason égal à 7(3+4) (groupe 2 de l'ISUP) ou de taux de PSA entre 10 et 15 ng/mL, à condition que tous les autres critères soient réunis. En 2011, les recommandations de l'EAU spécifiaient que le nombre de biopsies envahies ne devait pas dépasser 50 % (22).

B. Critères de non-inclusion

i. Espérance de vie inférieure à 5 ans

La curiethérapie, comme tous les traitements locaux du cancer de la prostate, est indiquée chez des patients pour lesquels le rapport bénéfices/risques attendu est favorable. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à cinq ans n'étaient donc pas inclus.

ii. Critères d'opérabilité

La chirurgie n'était pas proposée aux patients ayant des comorbidités ne permettant pas une anesthésie générale.

De même, il n'était pas proposé de curiethérapie chez les patients ayant une réduction de la mobilité des hanches qui ne permettait pas la position de lithotomie ; position nécessaire pour ouvrir l'arche pubienne lors de l'implantation.

iii. Volume prostatique supérieur à 60 cm³

Le volume prostatique était mesuré en préimplantatoire soit par une imagerie par résonance magnétique (IRM) soit par une échographie endo-rectale. En raison de l'interférence avec l'arche pubienne, et du risque accru de rétention aiguë d'urines post-opératoire, le volume devait être inférieur ou égal à 60 cm³ afin de permettre une bonne

implantation (13,23). Cependant, un volume supérieur pouvait être accepté s'il ne dépassait pas 80-90 cm³, à condition qu'il soit réduit par une hormonothérapie néo-adjuvante de quelques mois.

iv. Prise en compte du risque fonctionnel urinaire

L'existence de signes fonctionnels urinaires préimplantatoires est corrélée au risque de rétention aiguë d'urines ou de symptômes urinaires obstructifs sévères après curiethérapie par implants prostatiques permanents (23,24). Il ne devait donc pas exister de symptomatologie urinaire franche pour proposer un traitement par curiethérapie aux patients. Le score IPSS ne devait pas dépasser 15 (13,14) (Annexe 4).

Un antécédent de résection trans-urétrale de la prostate, en cas de résection large et récente (moins de trois à six mois), est associé à un risque accru d'incontinence et constituait également une contre-indication (14,15).

2. PROTOCOLE DE CURIETHERAPIE

La technique utilisée était une curiethérapie à bas débit de dose, par implants permanents de grains d'iode 125, par voie trans-périnéale, avec dosimétrie en temps réel.

A. Types de sources utilisées

En France, seules les sources d'iode 125 sont utilisées. Deux types de sources ont été utilisés au CHU de Tours :

- Les grains SelectSeed® de Nucletron®, de 2003 à 2006, puis de 2009 à 2016 (Figure 1) : la partie active mesurait 3,4mm de long et 0,51 mm de diamètre, ils

contenaient une tige d'argent cylindrique revêtue d'une couche d'halogénure d'argent (AgCl / AgI) et le tout était enrobé d'une capsule de titane ;

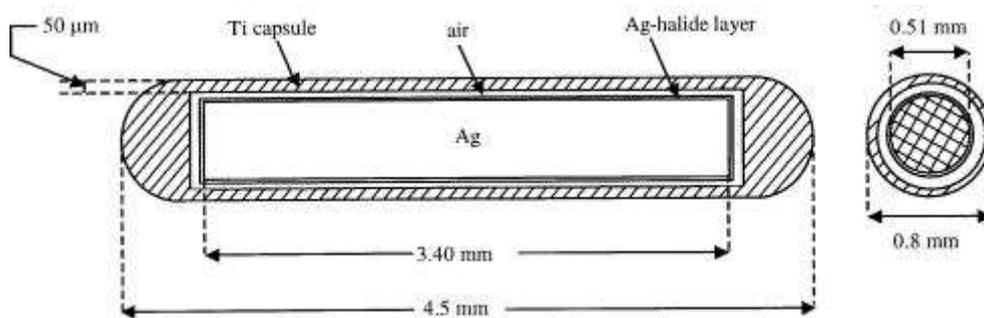


Figure 1. Grain libre SelectSeed® 125 I de Nucletron® contenant une tige d'argent cylindrique revêtue d'une couche d'halogénure d'argent (AgCl / AgI).

(Source : <http://www.uv.es/braphyqs/Html/i-125.html>)

- Les grains IsoSeed® I-125 (I25.S06) de BEBIG®, de 2006 à 2009 (Figure 2) : la partie active mesurait 3,6 mm de long et 0,65 mm de diamètre, ils contenaient un fin marqueur d'or, inclus dans un vecteur en céramique contenant l'iode radioactif, le tout enrobé d'une capsule de titane.

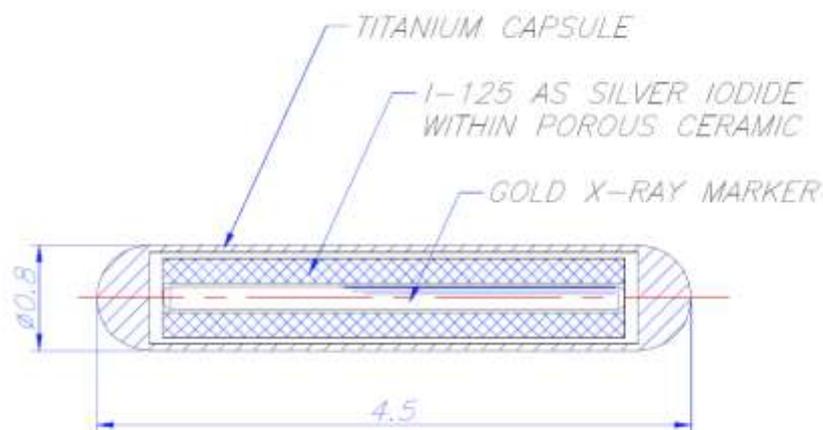


Figure 2. Grain libre IsoSeed® I-125 (I25.S06) de BEBIG® contenant un fin marqueur en or, inclus dans un vecteur en céramique contenant l'iode radioactif, spécifiquement conçu pour une visibilité optimale en TDM.

(Source : documentation commerciale BEBIG®)

L'activité de chaque grain était d'environ 0,5 mCi (\pm 0,1 mCi). L'énergie moyenne des photons émis était de 29 KeV et la demi-vie de 59 jours (15). La couche de demi-absorption dans les tissus de 3 cm permettait leur utilisation avec des mesures simples de radioprotection. Une épaisseur de 0,25 mm de plomb suffisait pour arrêter 99 % des rayonnements photoniques issus de la désintégration de l'iode 125.

B. Préparation technique

Après étude volumétrique de la prostate soit par échographie, soit par IRM, le nombre de grains à planter était commandé par l'équipe de radiophysique avec une réserve supplémentaire de 10 %. Les commandes étaient effectuées auprès de la société Nucletron® de 2003 à 2006, BEBIG® de 2006 à 2009, puis à nouveau auprès de Nucletron® de 2009 à 2016 selon les résultats de l'appel d'offre. Les grains étaient réceptionnés par l'équipe de radiophysique du service de radiothérapie du CHU de Tours.

C. Préparation du patient

Le patient était admis dans le secteur d'hospitalisation du service la veille de l'intervention. Une préparation rectale était réalisée la veille et le matin du geste. Une antibioprophylaxie était donnée le jour même.

L'implantation avait lieu au bloc opératoire d'urologie sous anesthésie générale. Le patient était installé en position de lithotomie, plus ou moins marquée selon le volume de la prostate et le risque attendu d'interférence avec l'arche pubienne. Un sondage vésical était réalisé afin de bien visualiser l'urètre à l'échographie.

Le personnel présent en salle était, outre l'anesthésiste et son équipe, l'urologue, le radiothérapeute, le radiophysicien et un manipulateur en radiothérapie.

D. Implantations des grains

La procédure était réalisée sous contrôle échographique endo-rectal. La sonde devait être positionnée de manière à visualiser la prostate dans son ensemble ainsi que l'urètre, la vessie et la paroi rectale. Une fois bien positionnée, elle était fixée au *stepper*. Les mouvements antéro-postérieurs de la sonde restaient possibles.

Une grille périnéale perforée et numérotée était ensuite adaptée sur la sonde d'échographie (Figure 3).

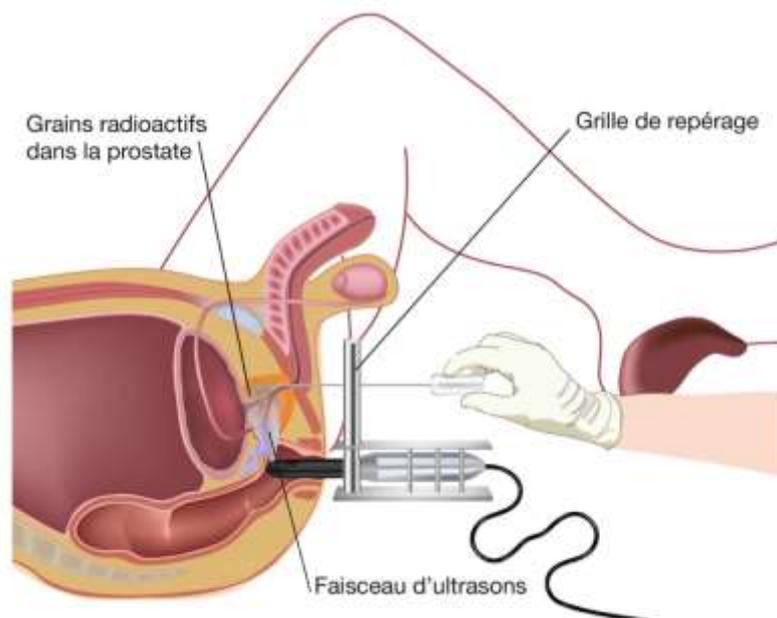


Figure 3. Dispositif de curiethérapie avec sonde d'échographie, stepper et grille périnéale perforée, permettant le repérage avec implantation des aiguilles

(Source : www.prostanet.com)

L'urologue réalisait ensuite une acquisition échographique transversale manuelle ou sagittale automatisée (tous les degrés sur 120°), afin de couvrir l'ensemble du volume prostatique. Les images étaient visualisées en temps réel sur la console dosimétrique.

E. Dosimétrie peropératoire en temps réel

L'équipe médicale contourait ensuite sur les coupes axiales la prostate, ainsi que les organes à risque suivants : vessie, paroi rectale antérieure, urètre (Figures 4 et 5).

Les volumes étaient délinéés selon les recommandations du groupe européen de curiethérapie – *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (Gec-ESTRO) (25).

i. Délinéation des volumes cibles

Le volume cible anatomo-clinique (*Clinical Target Volume* : CTV) correspondait à la prostate seule. Le volume cible prévisionnel (*Planned Target Volume* : PTV) correspondait au volume cible anatomo-clinique. La curiethérapie interstitielle, du fait de l'implantation intra-prostatique des grains d'iode 125, permet en effet de s'affranchir des marges habituellement prises en compte en cas de radiothérapie externe, puisque ces marges prennent en compte les erreurs de repositionnement du patient et les mouvements internes de la tumeur.

ii. Délinéation des organes à risque

Les contours des organes à risque étaient limités à 5 mm en amont et en aval de la prostate.

1. *Urètre prostatique*

L'urètre prostatique était visualisé grâce à la sonde urinaire. Cette sonde était d'un calibre suffisamment petit pour ne pas distendre l'urètre. La délinéation était réalisée sur les coupes axiales de la base à l'apex prostatique (Figures 4 et 5).

2. Rectum

La paroi rectale antérieure visible en regard de la sonde endo-rectale était contournée (Figures 4 et 5).

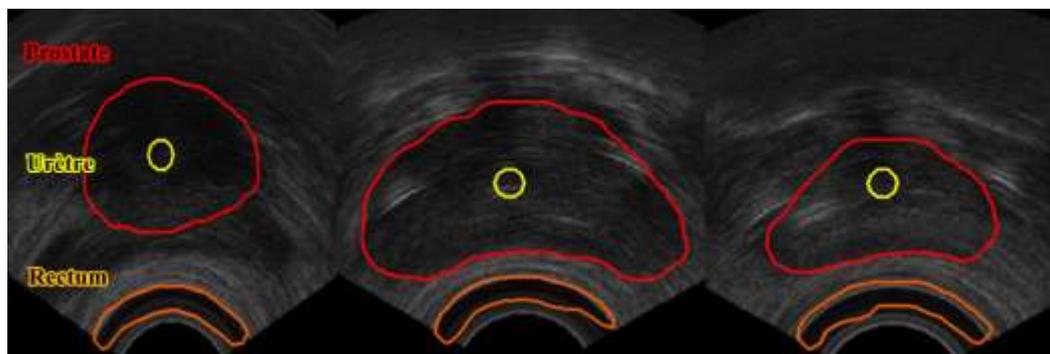


Figure 4. Trois coupes échographiques transverses à différentes hauteurs avec délimitation des volumes d'intérêts lors de la curiethérapie : volume cible prévisionnel prostatique (rouge), urètre prostatique (jaune) et rectum (orange).

(Source : CHU de Tours, logiciel SPOT® de Nucletron®)



Figure 5. Coupes échographiques reconstruites dans les trois plans avec délimitation sur les coupes transverses des volumes d'intérêts lors de la curiethérapie : prostate, urètre prostatique et paroi antérieure du rectum.

(Source : CHU de Tours, logiciel Oncentra® Prostate V4.2.2 de Nucletron®)

iii. Critères dosimétriques

1. Prescription

Conformément aux recommandations de 2000 de l'ESTRO, la dose de prescription pour les grains d'iode 125 était de 144 Gy (13,14).

- ◆ Le pourcentage du volume cible anatomo-clinique (CTV) recevant 100 % de la dose prescrite ($V_{100\%}$) devait être au moins de 95 % : $V_{100\%} \geq 95\%$.
- ◆ La dose reçue par 90 % du CTV (D_{90}) devait être supérieure à la dose de prescription : $D_{90\%} > 144\text{ Gy}$.
- ◆ Le pourcentage du CTV recevant 150 % de la dose prescrite ($V_{150\%}$) ne devait pas dépasser 50 % : $V_{150\%} \leq 50\%$.

2. Organes à risque

a. Rectum

- ◆ Le volume de rectum recevant la dose de prescription (144 Gy) ne devait pas dépasser 2 cm³ : $D_{2cc} \leq 144\text{Gy}$.
- ◆ Moins de 0,1 cm³ du rectum devait recevoir plus de 200 Gy : $D_{0,1cc} \leq 200\text{ Gy} \approx D_{\max}$.

b. Urètre prostatique

- ◆ La dose reçue par 10 % de l'urètre ($D_{10\%}$) devait être inférieure à 150 % de la dose de prescription : $D_{10\%} < 150\%$.
- ◆ La dose reçue par 30 % de l'urètre ($D_{30\%}$) devait être inférieure à 130 % de la dose de prescription : $D_{30\%} < 130\%$.

iv. Préplanning et implantation des aiguilles

Une fois les délinéations réalisées, un pré-planning était réalisé grâce au logiciel SPOT® pour le système Nucletron® de 2003 à 2006 puis de 2009 à 2015, et grâce au logiciel PSID® pour le système BEBIG® de 2006 à 2009. Après 2015, le logiciel Oncentra® prostate de Nucletron® était utilisé.

1. Système Nucletron® (logiciel SPOT® et Oncentra® prostate)

A partir des données volumétriques obtenues après le contourage des volumes cibles, une planification inverse était réalisée. Le logiciel proposait une distribution spatiale des aiguilles et des grains tout en respectant les contraintes dosimétriques renseignées au préalable. Le clinicien et le physicien pouvaient ensuite corriger les propositions faites par le logiciel de façon à optimiser la distribution des doses objectivées par les histogrammes dose-volume (HDV). Une fois les propositions dosimétriques validées, l'implantation pouvait débuter.

2. Système BEBIG® (logiciel Variseed®)

Les aiguilles étaient pré-positionnées manuellement par l'équipe de radiophysique dans le logiciel puis le physicien paramétrait les données nécessaires pour le calcul de dose (activité des grains, volumes cibles et dose prescrite) (Figure 6).

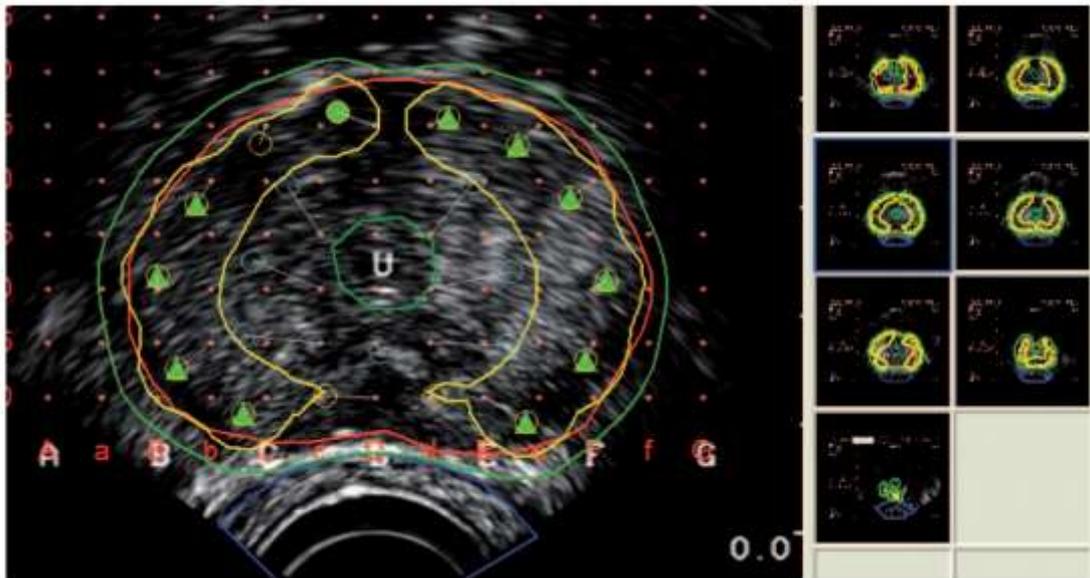


Figure 6. A partir d'une image échographique de la prostate, une fois les aiguilles périphériques implantées, un système de programmation thérapeutique (ici Variseed® de VARIAN®) permettait de calculer le nombre de grains nécessaires ainsi que leur positionnement exact.

(Source : CHU de Tours)

L'implantation des aiguilles au travers de la grille périnéale était ensuite réalisée sous contrôle échographique en deux temps : d'abord l'implantation des aiguilles périphériques qui allait permettre de positionner environ 75 % des grains, puis la mise en place des aiguilles centrales après une deuxième planification. Les aiguilles étaient insérées en fonction de leurs coordonnées sur la dosimétrie de l'ordinateur portable, conformément au pré-planning (Figure 7).



Figure 7. Insertion des aiguilles au travers de la grille périnéale selon les coordonnées établies lors du pré-planning

(Source : CHU de Tours)

Une fois toutes les aiguilles insérées, le planning estimé était revérifié avant l'insertion des grains.

v. Implantation des grains d'iode 125

Les aiguilles étaient ensuite solidarisées avec l'applicateur, auquel étaient fixées les cartouches contenant les grains d'iode. Le chargeur automatique utilisé pour le système Nucletron® était le Seedselectron® (Figure 8), tandis que l'applicateur Mick®^M était utilisé avec le système BEBIG® (Figure 9).

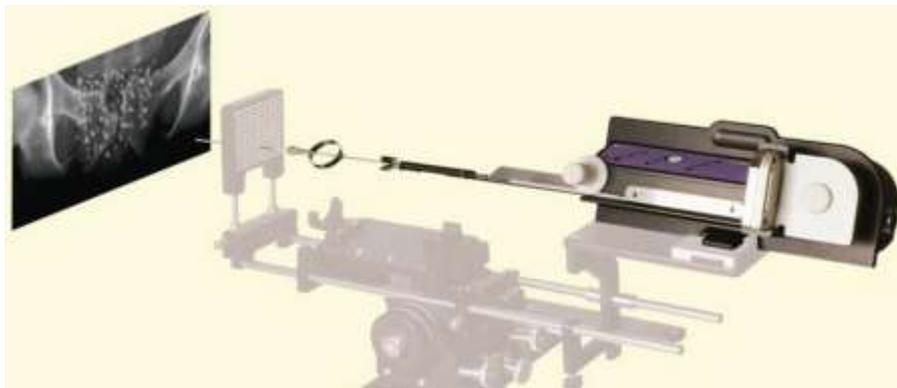


Figure 8. Chargeur automatique SeedSelectron® permettant l'implantation des grains d'iode 125 avec le système Nucletron®

(Source : Documentation commerciale Nucletron®)



Figure 9. Applicateur Mick®^M permettant l'implantation des grains d'iode 125 avec le système BEBIG® et cartouches contenant les grains d'iode radioactifs adaptables

(Source : www.bebig.com)

Les grains étaient implantés un par un, de la base vers l'apex, à l'emplacement souhaité. Une fois les grains insérés, l'aiguille était retirée. Pour le système BEBIG®, après avoir implanté la couronne périphérique, la dosimétrie était vérifiée et on procédait de la même manière pour les aiguilles de la couronne centrale. Pour le système Oncentra®, les grains étaient libérés séquentiellement en commençant par les aiguilles du haut de la grille jusqu'à celles du bas.

Le calcul de dose était réalisé au fur et à mesure, en temps réel, et le placement des aiguilles et des grains était ainsi possible en fonction de l'aspect des courbes isodoses sur le logiciel (Figure 10).

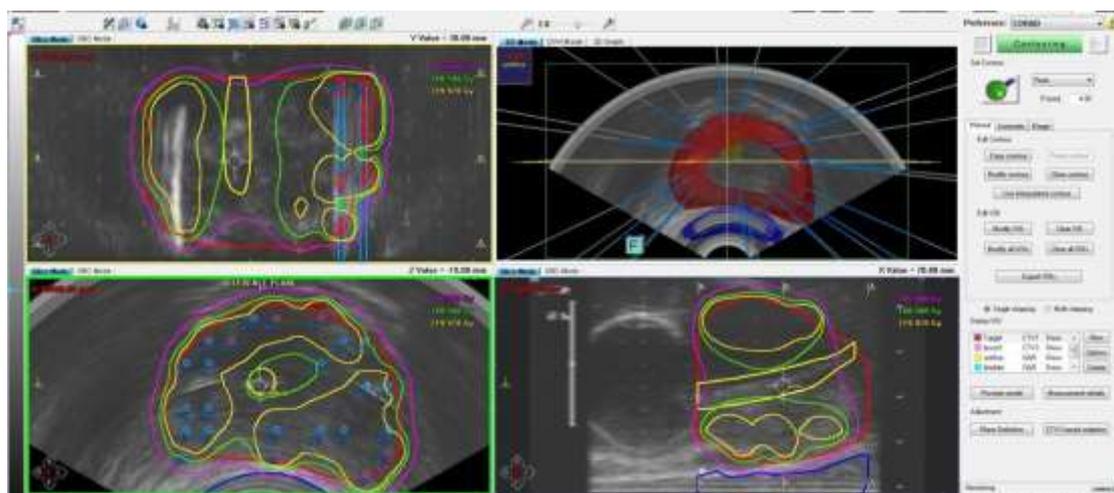


Figure 10. A partir d'une image échographique de la prostate, un système de programmation thérapeutique (ici Oncentra Prostate® V4.2.2 de Nucletron®) permet de calculer le nombre d'aiguilles et de grains nécessaires ainsi que leur positionnement exact.

(Source : CHU de Tours)

F. Suites opératoires

Les patients étaient hospitalisés en chambre seule radio-protégée. L'ablation de la sonde vésicale avait lieu 24 heures après l'intervention, et ils pouvaient regagner leur domicile après obtention d'une miction spontanée normale.

Un scanner pelvien était réalisé à J+1 afin de contrôler la distribution des grains et l'absence de migration.

L'ordonnance de sortie comprenait : un anti-inflammatoire pour une durée de 15 jours et un alpha-bloquant pour une durée d'environ trois mois.

A un mois post-intervention, les patients avaient une consultation de surveillance avec l'urologue ainsi qu'un scanner dosimétrique, puis à trois mois, ils revoyaient le radiothérapeute. L'objectif de ces consultations était l'évaluation et la gestion d'éventuels effets secondaires aigus.

Un dosage de la concentration sérique de PSA était réalisé à trois mois environ de l'implantation et servait de référence pour le suivi ultérieur. Le dosage était ensuite réalisé tous les six mois.

G. Mesures de radioprotection

i. Filtrage des urines

Il était demandé aux patients de filtrer leurs urines pendant une à deux semaines. En cas de passage de grains dans les urines, les patients avaient à leur disposition un récipient de plomb dans lequel ils pouvaient les récupérer.

ii. Protection des rapports sexuels

Les premiers rapports sexuels suivants l'implantation devaient être protégés par le port d'un préservatif.

iii. Précautions pour l'entourage

Du fait de la très faible énergie des grains radioactifs utilisés, les mesures pour l'entourage ne concernaient que les enfants et les femmes enceintes. En pratique, il était demandé aux patients de ne pas garder un enfant sur les genoux plus de deux heures par jour et de se tenir à une distance d'au moins deux mètres des femmes enceintes les premiers mois suivants l'intervention.

iv. En cas de décès

Le patient et sa famille étaient prévenus qu'une incinération n'était pas autorisée dans les trois années suivant l'implantation des grains d'iode radioactifs.

H. Scanner dosimétrique à 1 mois

Un scanner post-implantation était réalisé systématiquement à un mois chez tous les patients (26). Le scanner était réalisé sans injection de produit de contraste, avec des coupes tous les 3 mm de 2009 à 2012, puis tous les 1,5 mm depuis 2012.

Les dosimétries post-planning ont été réalisées systématiquement de 2003 à 2008 et de 2013 à 2016. Il est admis dans la littérature que cette mesure post-planning sert de référence pour l'évaluation de la qualité de l'implantation (27). Les informations fournies par la dosimétrie sont, en effet, corrélées au contrôle tumoral et à la survenue d'effets indésirables (28). En effet, lors de l'échographie peropératoire, les organes étaient modifiés par la présence d'une part de l'œdème prostatique, mais aussi de la sonde vésicale et de la sonde d'échographie endo-rectale. Le délai de quatre semaines permettait une disparition de l'œdème prostatique liée à l'implantation.

i. Volumes cibles et organes à risque

Les volumes cibles étaient identiques à ceux de la dosimétrie peropératoire (Cf. page 16) (Figure 11).

Les organes à risque étaient également contourés de la même manière en dehors de l'urètre prostatique. Ce dernier, en l'absence de sonde vésicale, n'était en effet pas visualisé et n'était donc pas délimité. L'évaluation de la dose reçue par cet organe à risque n'était donc pas réalisable.

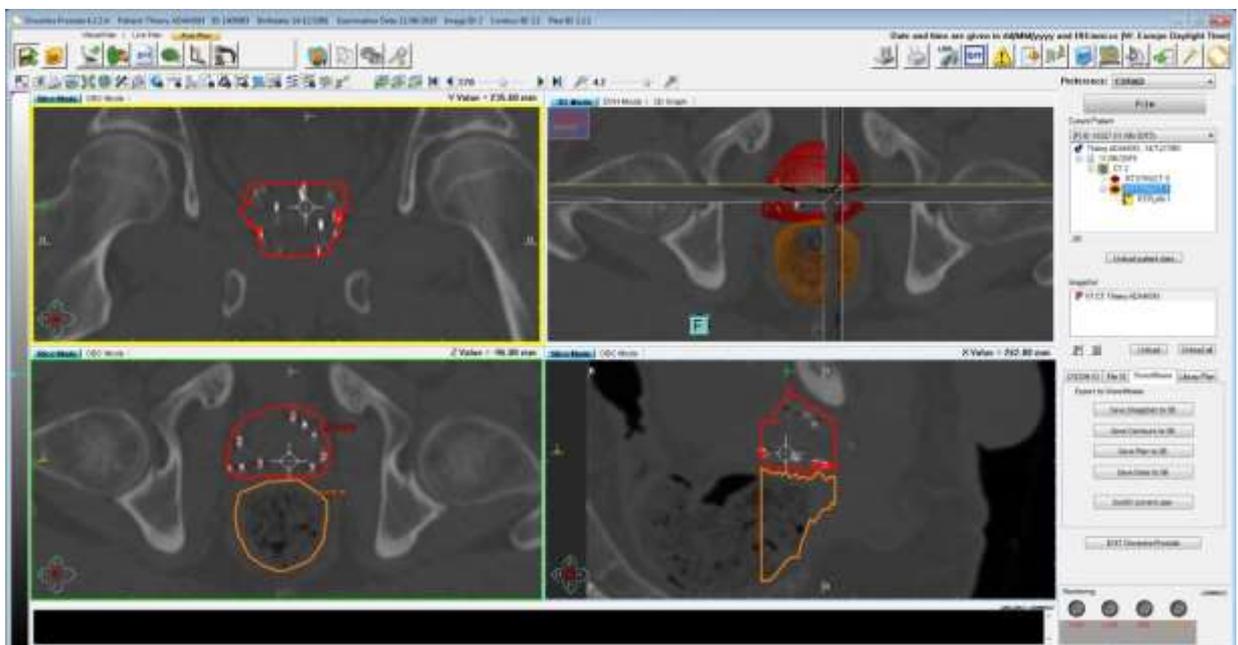


Figure 11. Post-planning dans le logiciel Oncentra® prostate de Nucletron® V4.2.2. Visualisation du contourage de la prostate (rouge) et du rectum (orange) sur les images scanner à J30.

(Source : CHU de Tours)

ii. Dosimétrie

Les sources étaient identifiées sur les coupes scannographiques de manière semi-automatique grâce au logiciel SPOT® de Nucletron® de 2003 à 2006 puis de 2009 à 2015, grâce au logiciel Variseed® de Varian® de 2006 à 2009, et enfin grâce au logiciel Oncentra® Prostate de Nucletron® depuis 2015. Le nombre de grains et leur activité

étaient saisis au préalable, permettant ainsi de générer les histogrammes dose-volume (HDV) et de vérifier la qualité de l'implantation.

Les contraintes de dose aux organes à risque étaient identiques à celles décrites précédemment (Cf. page 17).

I. Surveillance ultérieure

La surveillance ultérieure était assurée en alternance par l'urologue et le radiothérapeute à un mois, trois mois, six mois puis tous les six mois pendant une durée de cinq ans. A l'issue de ces cinq années, la surveillance hospitalière était interrompue et les patients poursuivaient la surveillance avec leur médecin traitant respectif.

A chaque consultation, il était effectué un dosage de PSA, une évaluation des symptômes urinaires, une évaluation de la toxicité aiguë puis tardive. Le toucher rectal était effectué en fonction des points d'appel.

3. RECUEIL DE DONNEES

A. Généralités

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier patient partagé Millenium® (Cerner).

Le temps de suivi des patients a été calculé entre la date de la curiethérapie et la date de rechute biochimique ou la date des dernières nouvelles (dernier taux de PSA) en cas d'absence de rechute. Pour les patients dont les dernières nouvelles dataient de plus de six mois, un questionnaire leur était envoyé afin de recueillir le dernier taux de PSA, une éventuelle rechute biochimique et un score IPSS (Annexe 5).

B. Critères de rechute biochimique

L'analyse du taux de PSA est primordiale pour évaluer la réponse au traitement (29). Contrairement à la chute brutale du taux de PSA après prostatectomie, le taux de PSA décroît lentement après curiethérapie et le nadir est obtenu après plusieurs mois (30).

Selon le critère de Phoenix, la rechute biochimique était établie en cas de hausse du PSA supérieur à 2 ng/mL par rapport au nadir (31). Le critère de Phoenix apparaissait plus sensible et spécifique que celui de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) (trois augmentations successives du taux de PSA à trois mois d'intervalle) pour la curiethérapie en raison de l'existence de phénomène de rebonds du PSA (32).

C. Critères pour le diagnostic de rebond

Une élévation transitoire du taux de PSA suivie d'une décroissance spontanée peut survenir au décours d'une curiethérapie de prostate. Ce phénomène, appelé rebond, est fréquent (33). La définition exacte du rebond est très variable d'une étude à une autre (30) et la fréquence de survenue dépendait étroitement du seuil de la définition utilisée ; un seuil de 0,4 ng/mL semble être un bon compromis (34).

Dans cette étude, le rebond était défini comme une élévation du taux de PSA supérieure à 0,4 ng/mL avec une décroissance spontanée.

D. Relecture des biopsies prostatiques initiales

Dans le cadre d'études pronostiques rétrospectives sur le cancer de la prostate avec évaluation de biomarqueurs, il a été démontré l'importance d'une réévaluation histopathologique des biopsies prostatiques afin d'homogénéiser la population étudiée (20).

Pour les patients ayant eu des biopsies prostatiques analysées dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Tours, lors du diagnostic, toutes les lames ont été relues par un uro-pathologiste expérimenté, en aveugle. Le score de Gleason a été ré-établi selon la classification de l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) de 2014 (35).

E. Tissue microarray

i. Technique

La technique du *tissue microarray* (TMA) permet d'analyser sur une seule lame un grand nombre d'échantillons de tissus inclus en paraffine avec un même marqueur (36).

Le bloc de TMA se construit à partir de blocs-donneurs, sur lesquels une zone d'intérêt est sélectionnée puis carottée en cylindre biopsique. Le cylindre est ensuite inclus dans un bloc de paraffine vierge « receveur ». Le bloc receveur contient ainsi une série de cylindres prélevés sur différents patients, selon un plan précis (Figure 12).

Ces manipulations ont été réalisées à l'aide d'un appareil dédié, semi-automatique, le *Tissue Arrayer MTA Booster*, Alphélys®.

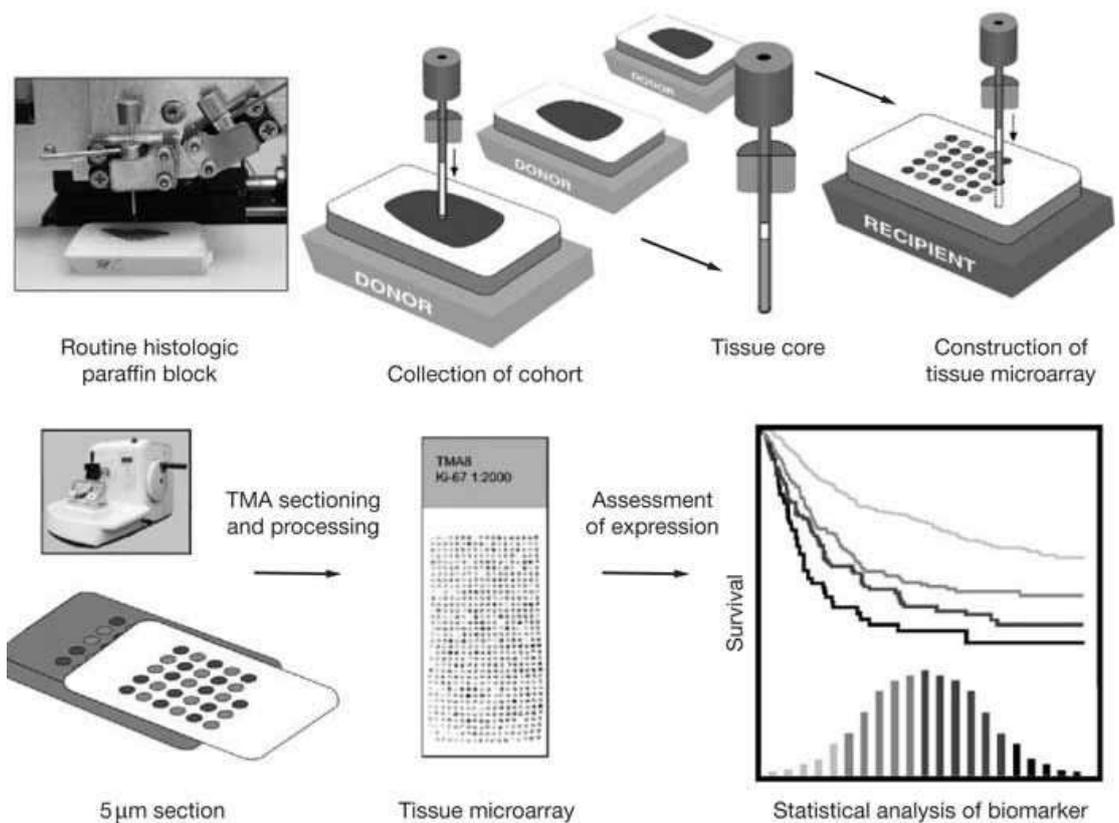


Figure 12. Construction et utilisation de tissu microarray pour identification de biomarqueurs

(Source : www.nature.com)

ii. Construction des blocs de TMA

Les blocs de TMA étaient construits à partir des biopsies prostatiques positives. Les zones d'intérêt étaient, au préalable, repérées par lecture des lames originelles, colorées en HES (Hématoxyline-Éosine-Safran). La zone d'intérêt devait être d'au moins 2 mm. Les patients pour lesquels la tumeur prostatique envahissait moins de 2 mm des biopsies prostatiques étaient exclus de l'étude immunohistochimique. Pour chacun des cas retenus, un à trois prélèvements (en fonction du nombre de carottes biopsiques positives) étaient réalisés sur les blocs donneurs et transférés vers le bloc receveur. Le bloc de TMA était ensuite placé retourné, dans une étuve à 37°C pendant une nuit, puis compressé à plat sous une charge de 2 kg pendant une matinée. Des coupes sériées de 3

μm étaient effectuées à partir des blocs de TMA. Enfin, un contrôle morphologique par HES était réalisé afin de confirmer la présence de tissu tumoral représentatif.

iii. Marquages immunohistochimiques

Des coupes de 3 μm ont été réalisées à partir du bloc de TMA. Elles ont été étalées sur des lames blanches (Superfrost[®]), puis séchées dans une étuve à 56°C pendant 60 minutes. Les étapes de déparaffinage, démasquage antigénique, dépôt de l'anticorps sur lame, incubation à 37°C, rinçage et révélation ont été réalisées manuellement. Le kit utilisé était le kit de révélation Dako REAL Detection System, Péroxydase/DAB+ rabbit/mouse[®].

iv. Anticorps utilisés

La liste des anticorps utilisés est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des anticorps utilisés pour les TMA

Anticorps	Fournisseur	Dilution	Temps
DNA-PKcs	Millipore, Temecula CA	1 : 100	<i>Overnight (+4°C)</i>
Ku 70	Abnova, Taipei, Taïwan	1 : 500	60 min
Ki 67	Ventana	1 : 25	20 min
Cyclin-D1	Thermo Scientific	1 :25	52 min
Zeb1	Intachim	1 : 1000	60 min
ERG	Roche	1 : 1	32 min
SPINK1	Abnova	1 : 1000	<i>Overnight (+4°C)</i>
PTEN	Cell signaling	1 : 200	60 min

v. Interprétation

La lecture des immunomarquages a été réalisée par un lecteur expérimenté. Le marquage pour les DNA-PKcs, cycline D1, Zeb1, Ku70 et Erg étaient classés en deux groupes : marquage nucléaire positif ou marquage nucléaire négatif (37). Le marquage pour SPINK1 était classé en marquage cytoplasmique positif ou négatif. Le marquage de Ki67 était évalué par un pourcentage de cellules marquées par rapport à la totalité des cellules tumorales. Le marquage de PTEN était classé en perte d'expression totale ou absence de perte d'expression.

F. Recueil de la toxicité

La toxicité aiguë, survenant dans les six mois suivant l'intervention, et la toxicité tardive, survenant dans un délai supérieur à six mois, étaient recueillies rétrospectivement et un grade était attribué selon l'échelle de la *Common Terminology Criteria of Adverse Effects* (CTCAE) version 5 (Annexe 6) (38). La toxicité urinaire était également évaluée par le score IPSS.

4. TRAITEMENT DES DONNEES ET STATISTIQUES

Les survies globale, spécifique et sans récurrence biochimique ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier, et les courbes ont été comparées par le test du log-rank. L'analyse de survie multivariée a été réalisée grâce au modèle de Cox. La comparaison entre deux groupes a été réalisée avec le test du Chi² pour les variables qualitatives. Les variables continues ont été dichotomisées en utilisant la valeur médiane.

Les tests statistiques ont été réalisés *via* le logiciel XLSTAT®. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

5. ACCORD ETHIQUE

L'Espace de Réflexion Éthique de la Région Centre (ERERC) a donné un avis favorable à cette étude (n°2017 089) le 17 janvier 2018.

RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA COHORTE

A. Généralités

Au total, 269 patients ont reçu un traitement par curiethérapie interstitielle à l'iode 125, de 2003 à 2016 au CHU de Tours. En moyenne, 19 curiethérapies étaient réalisées par an (Figure 13).

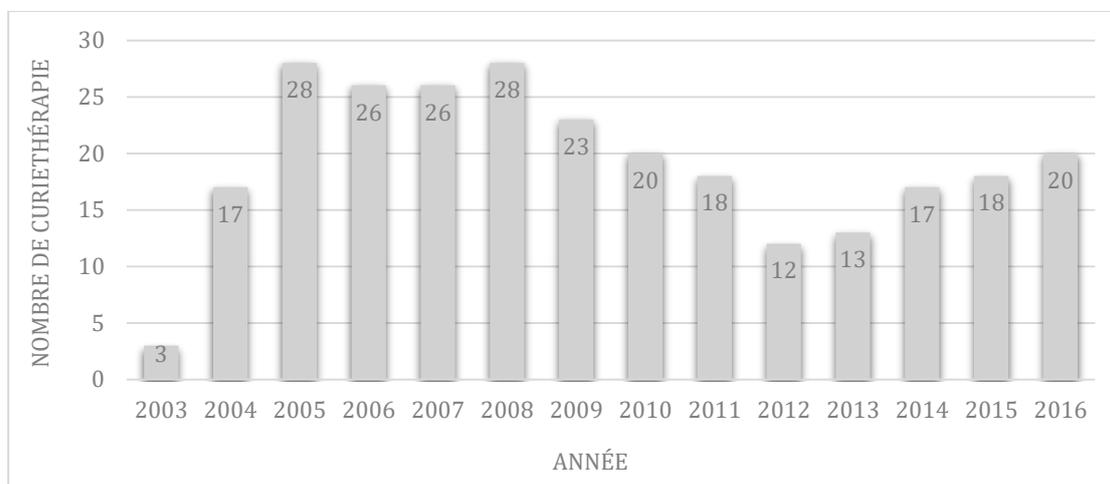


Figure 13. Évolution du nombre de curiethérapie par an de 2003 à 2016 au CHU de Tours.

On observe une diminution du nombre de curiethérapies par an à partir de 2008. Cette diminution peut être en lien avec le départ en retraite d'un des opérateurs et probablement également par un regain d'intérêt pour la chirurgie du fait de l'acquisition par le CHU de Tours en 2007 d'un robot chirurgical. Actuellement, le nombre de curiethérapies est en augmentation.

L'âge moyen et médian au diagnostic était de 65 ans [min : 47 ; max : 78].

B. Caractéristiques carcinologiques initiales

Les caractéristiques carcinologiques initiales des patients de la cohorte sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques initiales de la population

		Nombre de patients (N total = 269)	Pourcentage de l'effectif
TNM	T1c	203	75 %
	T2	66	25 %
	T2a	56	21 %
	T2b	8	3 %
	T2c	2	1 %
	T3	0	0 %
Groupe de l'ISUP (Avant relecture)	1 (Gleason<7)	228	84,8 %
	2 (Gleason 7 (3+4))	39	14,5 %
	3 (Gleason 7 (4+3))	1	0,4 %
PSA	< 4 ng/mL	13	5 %
	4-10 ng/mL	243	90 %
	>10ng/mL	13	5 %
Invasion périnerveuse	Présente	10	3 %
	Absente	259	97 %
Classification d'Amico	Faible	208	77 %
	Intermédiaire	61	23 %

i. Taux de PSA

Au diagnostic, la concentration sérique moyenne des PSA était de 6,83 ng/mL. La figure 14 représente sa distribution au sein de la cohorte.

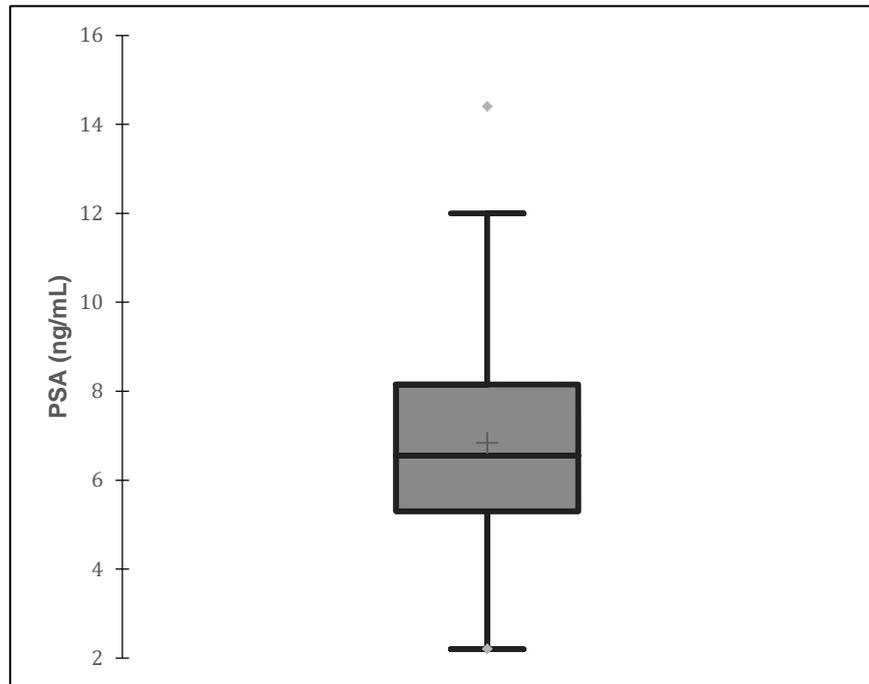


Figure 14. Diagramme en moustache représentant la distribution du taux de PSA au diagnostic.

ii. Volume prostatique

1. Volume prostatique en précuriethérapie

Le volume moyen, estimé par échographie, était de $37,4 \pm 12,0$ cc.

Pour 17 patients, le volume prostatique était supérieur ou égal à 60 cc au moment du diagnostic.

Afin de réduire le volume prostatique, douze d'entre eux ont bénéficié d'une hormonothérapie préimplantatoire. Les cinq autres patients ont reçu un traitement par inhibiteur de la 5-alpha-reductase.

La durée moyenne de traitement avant la réalisation de la curiethérapie était de 5 ± 2 mois. Ce traitement avait permis de diminuer en moyenne le volume de 41 %, permettant ainsi d'avoir un volume prostatique peropératoire inférieur à 60 cc pour ces 17 patients.

2. *Volume prostatique en percuriethérapie*

Le volume prostatique moyen était de 37,4 cc.

Deux patients avaient un volume prostatique supérieur à 60 cc. Il s'agissait de patients pour lesquels le volume prostatique avait été sous-évalué initialement.

iii. Signes fonctionnels urinaires

Le score IPSS moyen précuriethérapie était de 5,8/35 [min : 0 ; max = 20]. Le score était compris entre 0 et 15 pour 96 % des patients et dix patients avaient un score strictement supérieur à 15.

C. Relecture anatomo-pathologique

Le diagnostic initial avait été obtenu dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Tours pour 90 patients (Figure 15).

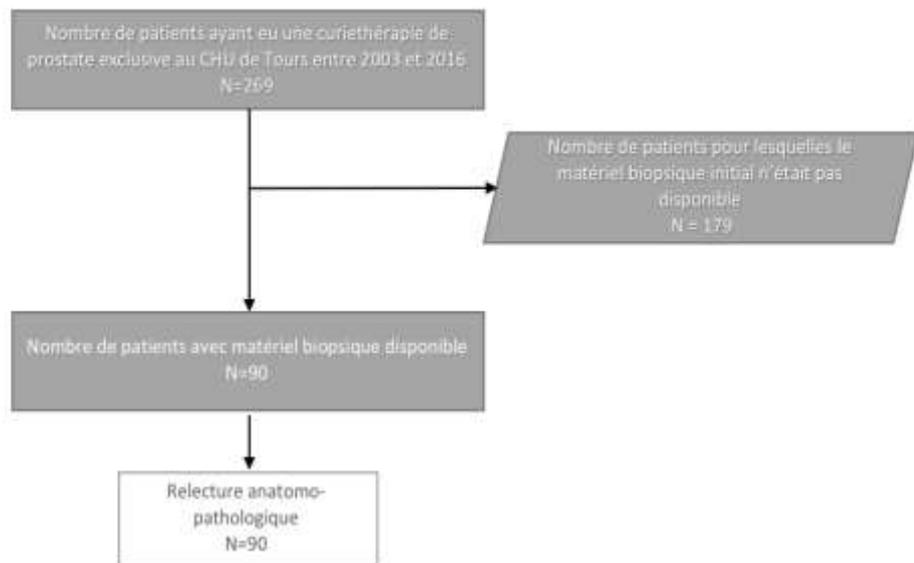


Figure 15. Diagramme de flux représentant la population avec du matériel biopsique disponible pour relecture anatomo-pathologique

Après relecture des lames initiales, le groupe de l'ISUP a été modifié pour 26 patients avec un groupe plus élevé pour 22 patients (Tableau 3).

Pour un patient, il était retrouvé un carcinome intraductal associé à de l'adénocarcinome prostatique.

Pour les patients appartenant au groupe 2 de l'ISUP, le pourcentage de grade 4 retrouvait était en moyenne de 20 %. Pour le patient appartenant au groupe 3 de l'ISUP, il était retrouvé 70 % de grade 4.

Tableau 3. Caractéristiques anatomo-pathologiques avant et après relecture

N=90		Avant relecture	Après relecture
Groupe de l'ISUP	1 (Gleason 5(3+2))	2	0
	1 (Gleason 6(3+3))	74	57
	2 (Gleason 7(3+4))	12	31
	3 (Gleason 7(4+3))	1	1
	Gleason difficilement attribuable	1	1
Invasion péri-nerveuse	Présente	6	9
Groupe d'Amico	Groupe faible	64 (71 %)	52 (58 %)
	Groupe intermédiaire « favorable »	25 (28 %)	37 (41 %)
	Groupe intermédiaire « défavorable »	1 (1%)	1 (1%)

D. Données dosimétriques

L'analyse dosimétrique peropératoire a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte. L'analyse dosimétrique J30 a été réalisée sur 145 patients (Figure 16). Les patients avec des données manquantes ont été exclus.

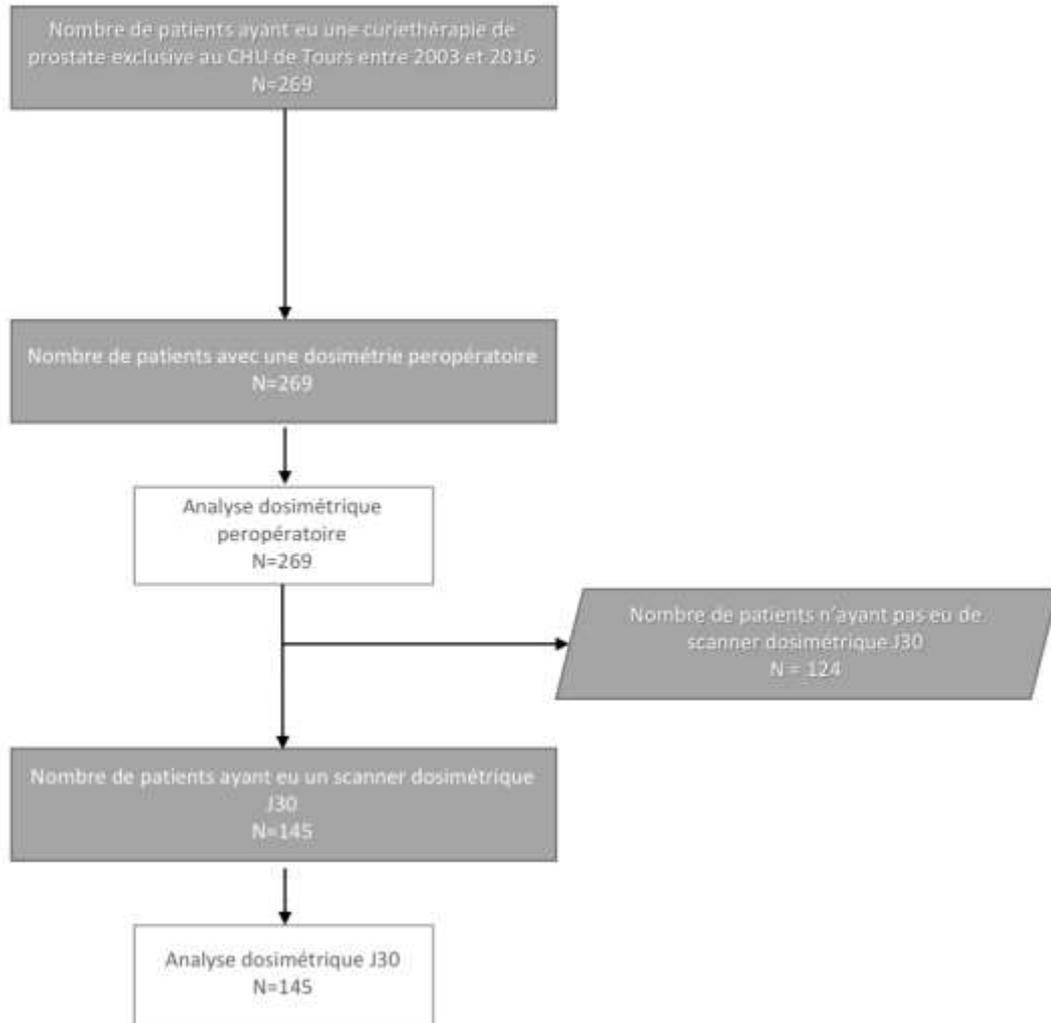


Figure 16. Diagramme de flux représentant la population sur laquelle l'analyse dosimétrique a pu être réalisée

i. Dosimétrie peropératoire

Les résultats concernant les paramètres dosimétriques peropératoires sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4. Données dosimétriques peropératoires

N=269	Moyenne	Écart-type	Médiane	Min	Max
D₉₀ (Gy)	165,5	15,08	167,3	80,3	193,7
V_{100%}	95,3	6,01	96,7	38,9	100
V_{150%}	60,7	7,61	61,2	28,8	79,0

La conformité par rapport aux recommandations est représentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Conformité de la dosimétrie peropératoire

N=269	Conformité
D₉₀ (Gy)	57 %
V_{100%}	44 %
V_{150%}	5 %

ii. Dosimétrie J30

Les résultats concernant les paramètres dosimétriques à J30 sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6. Données dosimétriques J30

N=145	Moyenne	Écart-type	Médiane	Min	Max
D ₉₀ (Gy)	134,7	23,6	136,6	46,6	184,0
V _{100%} (%)	86,2	8,0	88,0	62,0	100,0
V _{150%} (%)	54,4	14,3	56,7	10,0	83,0

La conformité par rapport aux recommandations est représentée dans le tableau 7.

Tableau 7. Conformité de la dosimétrie à J30

N=145	Conformité
D ₉₀ (Gy)	35 %
V _{100%}	13 %
V _{150%}	35 %

2. RESULTATS CARCINOLOGIQUES

La durée moyenne de suivi était de 76 mois, avec un recul maximal de 169 mois. Vingt-sept patients ont été perdus de vue, soit 10 % de l'effectif total.

A. Survie

Vingt-six patients sont décédés pendant la durée de l'étude, le décès était imputable au cancer de la prostate dans un cas. La survie brute à 5 ans post-curiethérapie est de 96,6 %.

B. Survie sans récurrence biochimique

Le taux de survie sans récurrence biochimique selon les critères de Phoenix est de 93,4 % à 5 ans et 87 % à 10 ans (Figure 17).

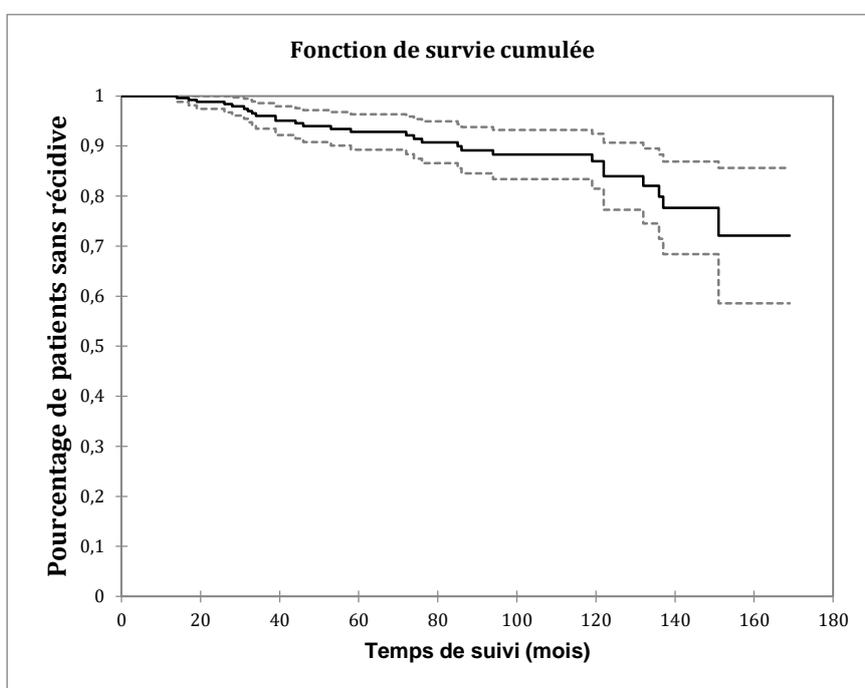


Figure 17. Courbe de survie sans récurrence biochimique à 5 ans selon la méthode de Kaplan-Meier (en pointillés, intervalle de confiance à 95 %)

3. ETUDE DES RECIDIVES BIOCHIMIQUES

Une récurrence biochimique (élévation du taux de PSA supérieure au nadir + 2 ng/mL) a été observée chez 28 patients, soit 10 % de la population.

A. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques initiales de la population ayant récidivé sont présentées dans le tableau 8 et sont comparées aux caractéristiques de la cohorte totale.

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques initiales des patients en récidive biochimique après curiethérapie de prostate exclusive par rapport à la cohorte totale

		Nombre de patients (N total = 28)	Pourcentage	Nb patient de la cohorte totale (N total=269)	Pourcentage
Age	Moyenne	66 ans		65 ans	
TNM	T1c	18	64 %	203	75 %
	T2	10	36 %	66	25 %
	T2a	9	32 %	56	21 %
	T2b	1	4 %	8	3 %
	T2c	0	0 %	2	1 %
	T3	0	0 %	0	0%
Groupe de l'ISUP	1 (Gleason<7)	26	93 %	228	84,8 %
	2 (Gleason 7 (3+4))	2	7 %	39	14,5 %
	3 (Gleason 7 (4+3))	0	0 %	1	0,4 %
PSA	< 4 ng/mL	2	7 %	13	5 %
	4-10 ng/mL	26	93 %	243	90 %
	>10ng/mL	0	0 %	13	5 %
Classification d'Amico	Faible	21	75 %	208	77 %
	Intermédiaire	7	25 %	61	23 %

Le délai médian de survenue de la récidive était de 59 mois [min : 20 mois ; max : 163 mois].

Parmi ces patients, 14 avaient une rechute locorégionale et quatre ont récidivé sur le mode métastatique. Les données étaient manquantes pour dix patients.

B. Diagnostic de la récurrence

Six patients ont eu une preuve histologique de la récurrence biochimique soit par des biopsies prostatiques (pour cinq patients), soit lors d'une prostatectomie radicale de rattrapage (pour un patient). Pour huit patients les données étaient manquantes. Pour les autres patients, le diagnostic de rechute biochimique était posé sur la cinétique d'augmentation du PSA et/ou sur l'imagerie par IRM ou TEP-choline (tomoscintigraphie à émission de positons à la ^{18}F -Fluorocholine).

C. Traitement de la récurrence

Le traitement de la récurrence était :

- Une hormonothérapie par agoniste de hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) pour dix patients
- Une irradiation hypofractionnée en condition stéréotaxiques par CyberKnife® pour sept patients
- Une prostatectomie pour deux patients
- Un patient n'a pas été traité en raison de la découverte synchrone d'un myélome multiple de stade III avec facteurs de mauvais pronostic

Les données étaient manquantes pour huit patients.

D. Évaluation de facteurs de risque de récurrence biochimique

i. Facteurs cliniques, biologiques et histologiques

Les variables continues ont été dichotomisées en utilisant comme seuil la médiane.

En analyse univariée sur la cohorte totale, une densité de PSA (PSAD) $>0,18$ ng/mL/cc ($p=0,016$) (Figure 18), un volume prostatique < 35 cc ($p = 0,017$) (Figure 19) et un nadir de PSA $> 0,135$ ng/mL ($p = 0,0001$) (Figure 20) étaient associés à la rechute biochimique de façon significative. Le nadir du PSA était obtenu en moyenne au bout de 57 mois.

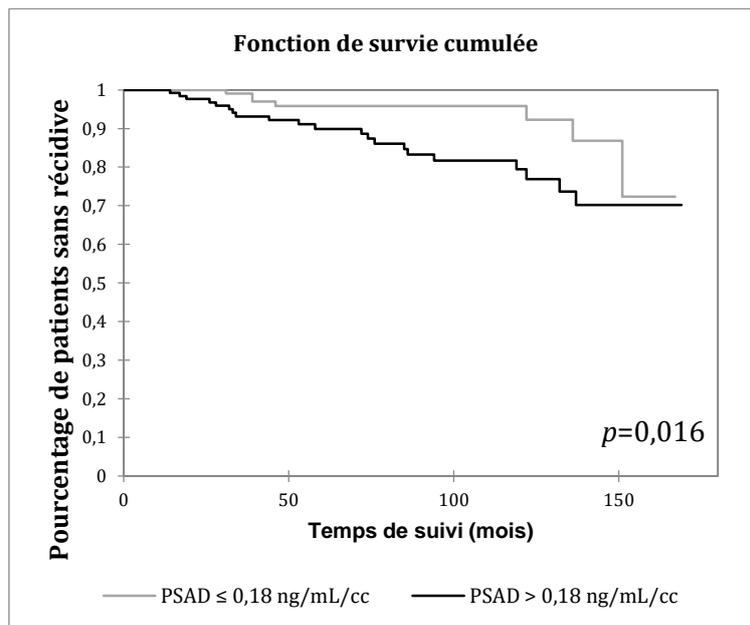


Figure 18. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier de la densité de PSA

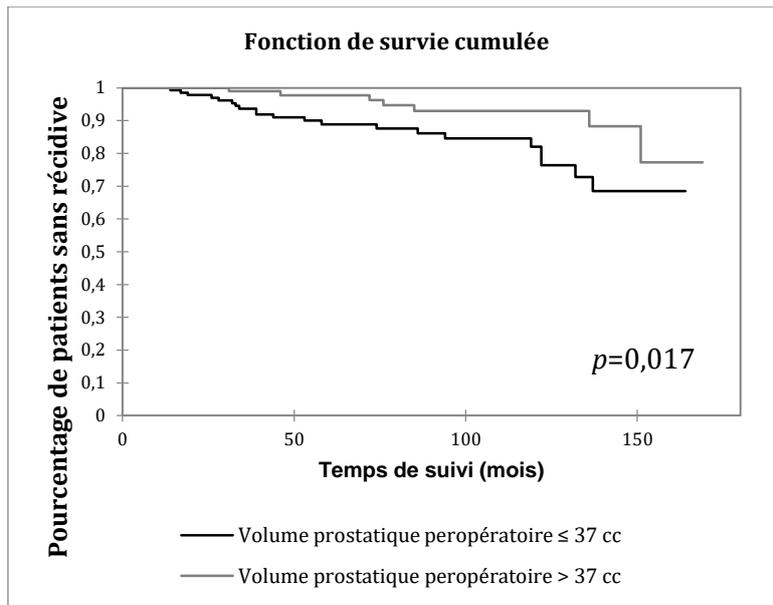


Figure 19. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier selon le volume prostatique

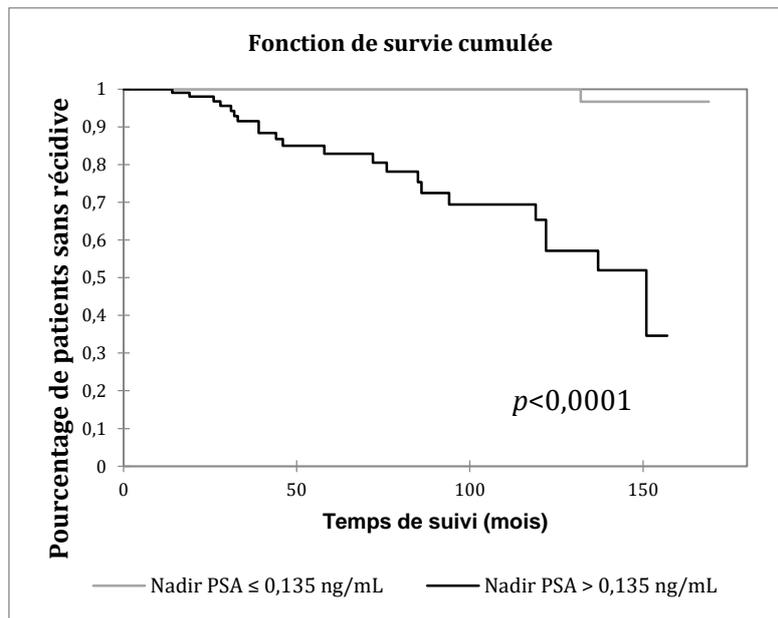


Figure 20. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier pour le nadir de PSA

La présence d'une infiltration péri-nerveuse ($p = 0,774$), le taux de PSA pré-thérapeutique ($p = 0,381$), le nombre de biopsies positives ($p = 0,414$), la longueur de biopsie positive ($p = 0,8554$) et le stade TNM clinique ($p = 0,58$), le stade TNM-IRM ($p =$

0,290) et l'hormonothérapie pré-thérapeutique ($p = 0,978$) n'étaient pas associés de façon significative à une rechute biochimique.

Le groupe de l'ISUP après relecture tendait à être associé à une rechute biochimique ($p = 0,345$), en comparaison au groupe de l'ISUP initial ($p = 0,656$) (Figure 21). Sur la cohorte totale, le groupe de l'ISUP n'était pas prédictif de rechute biochimique ($p = 0,380$).

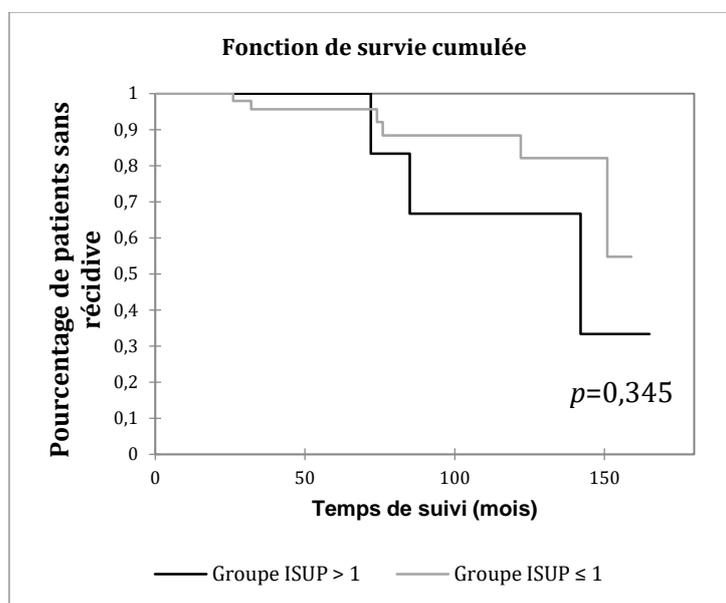


Figure 21. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier après relecture du score de l'ISUP

Facteurs dosimétriques

Les paramètres implantatoires et dosimétriques de la population ayant rechuté sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9. Caractéristiques dosimétriques des patients ayant rechuté

	N=28 patients	Moyenne
Dosimétrie J0	Volume prostatique (cc)	37,4
	D ₉₀ (Gy)	157,96
	V ₁₀₀ (%)	90,79
	V ₁₅₀ (%)	56,64
Dosimétrie J30	D ₉₀ (Gy)	136,15
	V ₁₀₀ (%)	85,83
	V ₁₅₀ (%)	52,01

Au sein de la population ayant rechuté, la D₉₀, la V₁₀₀ et la V₁₅₀ peropératoires ainsi que la V₁₀₀ et la V₁₅₀ à J30 étaient inférieures à celles observées dans la cohorte totale. Cependant, la D₉₀ de la dosimétrie J30 étaient plus élevée que celle de la cohorte totale.

Les valeurs des données dosimétriques peropératoires et à J30 étaient disponibles pour les 28 patients ayant rechuté. Cependant, pour 21 patients, les images scannographiques des dosimétries J30 n'étaient pas disponibles. Il n'a donc pas été possible d'analyser la distribution de la dose au sein de la prostate pour étudier ensuite la corrélation entre cette distribution de dose et les résultats carcinologiques.

Cependant, nous nous sommes intéressés à la localisation de la récurrence par rapport à la localisation de la tumeur initialement (Tableau 10). L'IRM pelvienne et la localisation des biopsies prostatiques positives permettaient de définir la localisation de la tumeur au diagnostic et lors de la rechute.

Pour neuf patients, la récurrence tumorale était dans la même zone que la tumeur initiale. L'analyse dosimétrique pour ces neuf patients ne retrouve pas de sous-dosage patent. Parmi ces neuf patients, six avaient des valeurs de D₉₀ et V₁₀₀ supérieures à la médiane de la population de l'étude.

Tableau 10. Localisation de la tumeur au diagnostic et lors de la rechute pour les 28 patients ayant rechuté

Numéro patient	Localisation initiale de la tumeur	Localisation de la rechute	D90 J30 (Gy)	V100 J30 (%)
1	Basale gauche	Basale et médiane gauche	125	84
2	Apicale	Médiane droite	161	95
3	Médiane droite	Donnée manquante	147	91
4	Apicale	Médiane et basale droite/ vésicule séminale droite	120	80
5	Basale gauche	Basale droite	115	78
6	Basale et médiane droite	Donnée manquante	155	93
7	Apicale droite	Donnée manquante	124	82
8	Apicale droite	Métastatique osseuse	125	85
9	Médiane droite et gauche	Médiane gauche	121	79
10	Apicale gauche	Métastatique osseuse	151	92
11	Médiane gauche	Médiane droite	153	93
12	Médiane gauche	Donnée manquante	120	79

13	Apicale gauche	Donnée manquante	85	62
14	Apicale et médiane droite	Apicale droite et osseuse	150	92
15	Basale droite	Apicale gauche	121	81
16	Basale gauche	Donnée manquante	84	67
17	Basale droite	Basale droite	119	82
18	Apicale et médiane droite	Basale et médiane droite	160	94
19	Apicale droite	Donnée manquante	120	83
20	Médiane droite et gauche	Donnée manquante	136	87
21	Apicale droite	Donnée manquante	172	96
22	Médiane droite et gauche	Médiane	184	100
23	Basale gauche	Donnée manquante	100	65
24	Apicale gauche, médiane et basale droite	Vésicule séminale droite	144	90
25	Médiane droite et basale gauche	Vésicule séminale droite, médiane gauche	165	96
26	Apicale et médiane droite	Médiane et métastatique osseuse	142	90
27	Médiane gauche	Médiane gauche	176	100
28	Basale droite	Intra-prostatique diffuse	145	90

1. Corrélation dose-efficacité

Afin de rechercher une corrélation dose-effet, la population a été séparée en deux groupes :

- L'un avec une $D_{90} \leq 140$ Gy et l'autre avec une $D_{90} > 140$ Gy (Figure 22).
- L'un avec une $V_{100} \leq 88$ % et l'autre avec une $V_{100} > 88$ % (Figure 23).

Les valeurs seuils retenues correspondaient à la médiane de la D_{90} et de la V_{100} .

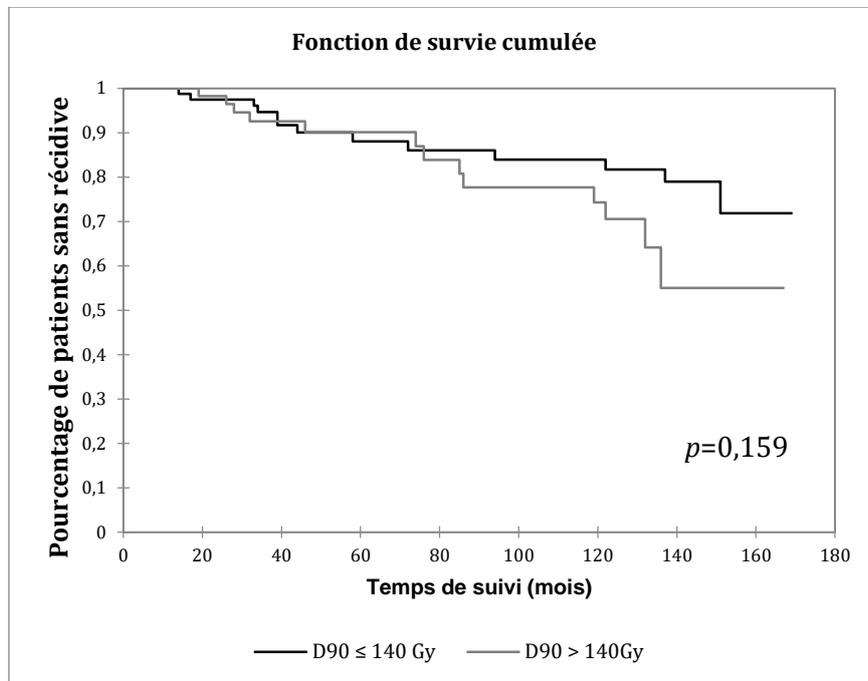


Figure 22. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier pour la D_{90} à J30

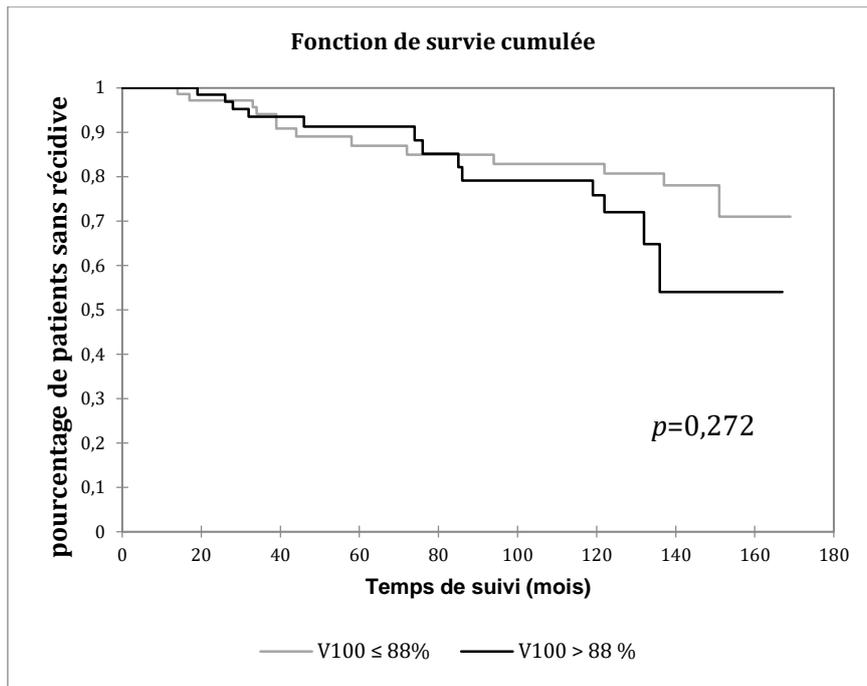


Figure 23. Courbe de survie sans récurrence biochimique de Kaplan-Meier pour la V_{100} à J30

ii. Immunohistochimie et recherche biomarqueurs prédictifs de rechute

Parmi les 90 patients ayant du matériel biopsique disponible au CHU de Tours, 71 patients avaient des biopsies envahies sur plus de 2 mm au diagnostic (Figure 24). Les dix-neuf autres patients ont donc été exclus de l'analyse immunohistochimique.

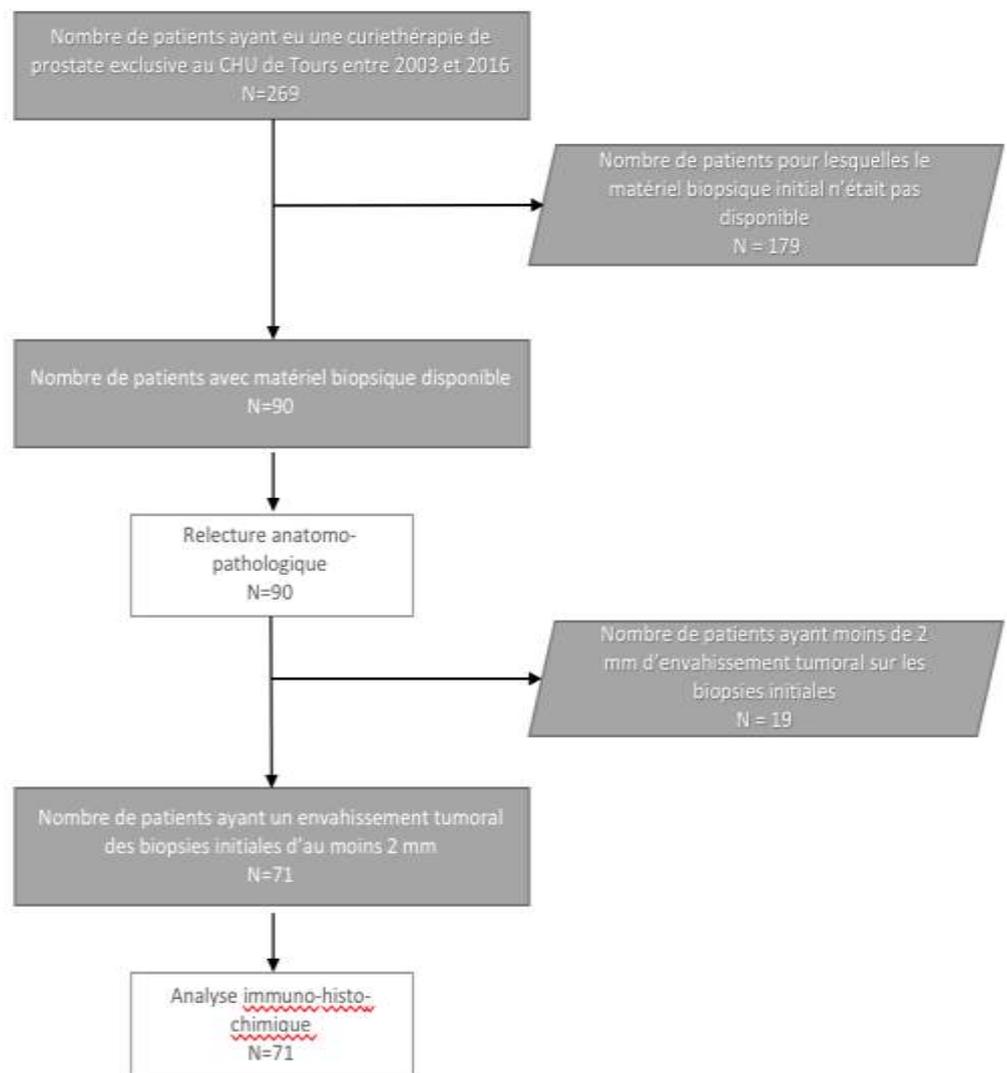


Figure 24. Diagramme de flux représentant la population sélectionnée pour la relecture anatomopathologique et pour l'analyse immunohistochimique

Pour les 71 patients inclus dans le TMA, les résultats des marquages immunohistochimiques ont été d'analyse difficile en raison du peu de matériel disponible sur les biopsies. Malgré la sélection des zones les plus appropriées sur les lames HES au diagnostic, certains spots étaient dépourvus de tumeur et d'autres étaient manquants. Dans ce contexte, l'analyse des courbes Kaplan-Meier n'a pas été réalisable pour tous les anticorps réalisés. Les résultats des marquages immunohistochimiques sont décrits dans le tableau 11.

Tableau 11. Résultats des marquages immunohistochimiques

Anticorps		Rechute biochimique	Absence de rechute biochimique
		<i>(effectif, sauf si spécifié)</i>	<i>(effectif, sauf si spécifié)</i>
PTEN	Perte d'expression	1	2
	Absence de perte d'expression	1	37
ERG	Non exprimé	1	15
	Exprimé	0	15
SPINK1	Non exprimé	2	25
	Exprimé	1	5
Cycline D1	Non exprimée	0	9
	Exprimée	1	13
Ki67	Pourcentage moyen	1 %	0,46 %
Zeb1	Non exprimé	4	38
	Exprimé	0	5
Ku70	Non exprimé	1	10
	Exprimé	1	25

Le pourcentage moyen de cellules tumorales ayant un marquage nucléaire pour Ki67 était de 0,46 %, allant de 0 % à 3 %. Il n'était pas retrouvé d'association significative entre le Ki67 et la rechute biochimique.

La cycline D1 était exprimée chez 61 % des patients.

Une perte d'expression totale de PTEN était retrouvée pour 7 % des patients. De même, il était retrouvé une perte d'expression partielle pour 7 % des patients.

L'expression de SPINK1 était retrouvée chez 18 % des patients et l'expression de ERG était retrouvée chez 48 % des patients. L'expression de ERG était mutuellement exclusive avec l'expression de SPINK1.

Zeb1 était peu exprimé au sein de notre population. Son expression était retrouvée pour 10 % de la population.

L'étude de l'expression de DNA-PKcs a échoué en raison d'un problème technique avec l'anticorps.

L'analyse de la relation des immunohistochimies avec la rechute biochimique a été possible pour SPINK1 et Ku70 sans qu'il soit retrouvé un résultat significatif (p respectifs de 0,6 et 0,4). Pour les autres marquages, les courbes de Kaplan-Meier n'ont pas pu être réalisées car l'effectif était insuffisant.

Au sein de la population du TMA, le taux de PSA préthérapeutique était associé de façon significative avec la rechute biochimique ($p = 0,0352$) (Figure 25). Le taux de PSA était dichotomisé avec comme valeur seuil la médiane.

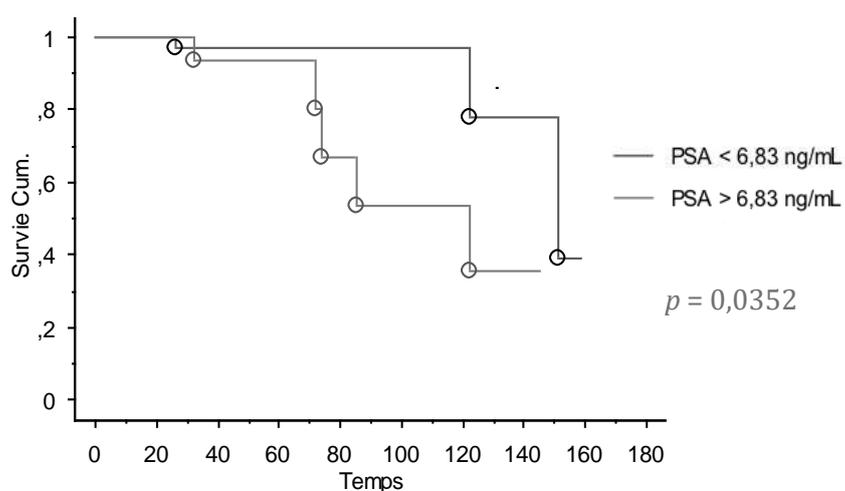


Figure 25. Courbe de survie sans récidence biochimique de Kaplan-Meier pour le taux de PSA préthérapeutique des patients inclus dans l'analyse immunohistochimique.

E. Résultats de l'analyse multivariée

Les paramètres pour lesquels l'analyse univariée retrouvait une valeur de $p < 0,1$ ont été inclus dans le modèle de Cox (Tableau 12).

En analyse multivariée, un nadir du PSA $< 0,135$ ng/mL était prédictif de rechute biochimique ($p=0,0001$). On ne retrouvait pas de résultats significatifs pour la densité de PSA ($p= 0,522$) et le volume prostatique ($p=0,095$).

Tableau 12. Résultats de l'analyse multivariée selon le modèle de Cox

Variable	Valeur	p	Rapport de risque borne inf. (95 %)	Rapport de risque borne sup. (95 %)
Densité de PSA $> 0,18$ ng/mL/cc	0,313	0,522	0,525	3,559
Nadir du PSA $< 0,135$ ng/mL	2,100	$< 0,0001$	3,252	20,509
Volume prostatique > 37 cc	-0,803	0,095	0,175	1,149

4. ETUDE DES REBONDS DE PSA

Une élévation de la valeur du PSA au-dessus du seuil nadir $+ 0,4$ ng/mL a été recensée pour 42 patients (soit 16 % de la population de l'étude). En moyenne le rebond survenait au bout de 21 mois. Le rebond était observé dans les trois ans pour 98 % des patients. Il a été observé deux rebonds successifs pour un patient. Ces patients n'ont pas été considérés en rechute car tous ont vu leur taux de PSA baisser

spontanément, en l'absence de traitement. Le diagnostic retenu a donc été celui de rebond.

L'âge moyen des patients chez qui un phénomène de rebond a été observé était de 61 ans. Un âge seuil de 65 ans a été retrouvé dans la littérature et a été utilisé pour la réalisation du test statistique. Un âge inférieur à 65 ans était corrélé à la survenue du rebond ($p = 0,006$). La survenue d'un rebond n'était corrélée ni à un volume prostatique inférieur à 35 cc ($p = 0,49$), ni à la récurrence biologique ($p = 0,19$). Parmi ces 42 patients, deux avaient eu une hormonothérapie précuriethérapie dans le but de diminuer le volume prostatique.

5. EVALUATION DES EFFETS SECONDAIRES

A. Toxicité aiguë

i. Toxicité urinaire aiguë

L'urgenterie/pollakiurie était la toxicité aiguë la plus fréquemment retrouvée, suivie de la dysurie (Tableau 13). Aucune toxicité de grade 4 n'était recensée. Une toxicité de grade 3 était rencontrée pour 8 % des patients.

Tableau 13. Recensement de la toxicité urinaire aiguë après curiethérapie selon la CTCAE version 5

Type de toxicité	Grade				
	0	1	2	3	4
Dysurie	227 (84,2 %)	32 (12 %)	9 (3,5 %)	1 (0,3 %)	0
Urgenterie/Pollakiurie	79 (29 %)	120 (45 %)	60 (22 %)	10 (4 %)	0
Rétention	250 (93 %)	7 (3 %)	3 (1 %)	9 (3 %)	0
Hématurie	260 (96,7 %)	0	8 (3 %)	1 (0,3 %)	0

Le test de Fisher retrouvait une association significative entre le volume prostatique supérieur à 37 cc et la survenue d'une rétention d'urine de grade 3, c'est-à-dire nécessitant un sondage urinaire ($p = 0,01$). Une rétention d'urine de grade 3 n'était cependant pas associée à une hormonothérapie néo-adjuvante ou à un score IPSS pré-thérapeutique supérieur à 15. Un score IPSS > 15 tendait à être associé de façon significative à une urgenterie de grade 3 ($p=0,05$). Il n'était pas retrouvé d'association significative entre une D_{10cc} à l'urètre supérieure à 150 % et une toxicité urinaire de grade 3 ($p = 0,23$).

ii. Toxicité digestive aiguë

Le tableau 14 recense la toxicité digestive aiguë. Parmi les 269 patients de la cohorte, 255 n'ont rencontré aucun symptôme dans les six mois suivant la curiethérapie de prostate. Aucune toxicité de grade supérieur à 1 n'a été retrouvée. La principale toxicité digestive était des diarrhées pour 5 % des patients.

Tableau 14. Recensement de la toxicité digestive aiguë après curiethérapie selon la CTCAE version 5

Type de toxicité	Grade				
	0	1	2	3	4
Rectorragies	269 (100 %)	0	0	0	0
Diarrhées	255 (95 %)	14 (5 %)	0	0	0

B. Toxicité tardive

i. Toxicité urinaire tardive

La toxicité tardive était essentiellement urinaire avec 1,5 % de grade 3, 7,4 % de grade 2 et 26 % de grade 1 (Tableau 15). Il s'agit le plus souvent de la poursuite dans le temps de la toxicité aiguë. La principale toxicité retrouvée était une

urgenterie/pollakiurie chez 23 % des patients. Quatre patients ont eu une rétention urinaire ayant nécessité une urétrotomie.

Tableau 15. Recensement de la toxicité urinaire tardive après curiethérapie selon la CTCAE version 5

Type de toxicité	Grade				
	0	1	2	3	4
Dysurie	248 (92 %)	19 (7 %)	2 (1 %)	0	0
Urgenterie/Pollakiurie	208 (77 %)	49 (18 %)	12 (5 %)	0	0
Rétention	264 (98,2 %)	1 (0,3 %)	0	4 (1,5 %)	0
Hématurie	263 (98 %)	0	6 (2 %)	0	0

On constate, après la curiethérapie, un inconfort urinaire traduit par une élévation significative du score d'IPSS (Figure 26). Le score IPSS moyen était de 5,8/35 en préopératoire et augmentait dans les trois premiers mois à 14/35. Un retour à l'état initial était observé vers 12 mois. Lors des dernières nouvelles le score IPSS moyen était de 6,7/35 avec une évaluation de la qualité de vie à 1 (satisfait).

Parmi les 10 patients qui avaient un score IPSS pré-thérapeutique > 15, le score IPSS moyen à cinq ans était de 8,8 avec une évaluation de la qualité de vie à 3 (partagé : ni satisfait, ni ennuyé)

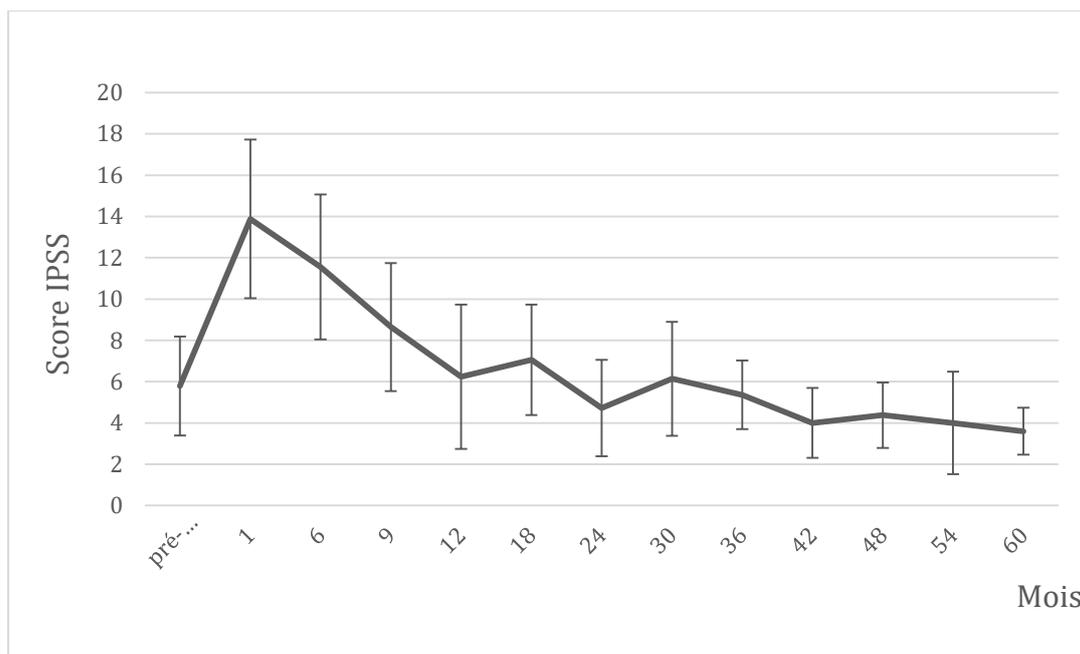


Figure 26. Évolution du score IPSS au cours du temps après curiethérapie de prostate

ii. Toxicité digestive tardive

Concernant la toxicité digestive, la cinétique était différente avec la survenue à distance d'épisodes de rectorragies pour six patients. Aucun grade 3 n'a été recensé (Tableau 16).

Tableau 16. Recensement de la toxicité digestive tardive après curiethérapie selon la CTCAE version

5

Type de toxicité	Grade				
	0	1	2	3	4
Rectorragies	263 (98 %)	3 (1%)	3 (1 %)	0	0
Diarrhées	267 (99 %)	2 (1 %)	0	0	0

L'analyse de la toxicité sexuelle n'a pas été réalisable *a posteriori*.

DISCUSSION

La curiethérapie de prostate par implants permanents d'iode 125 fait partie des options thérapeutiques des cancers de prostate localisés à faible risque, et les indications ont été élargies à certains cancers de risque intermédiaire avec un seul facteur de risque intermédiaire : groupe de l'ISUP 2 (anciennement Gleason 7(3+4)) ou concentration sérique du PSA entre 10 et 15 ng/mL (14), sous réserve de critères anatomiques (volume prostatique inférieur à 60cc) et fonctionnels (absence de symptomatologie urinaire franche).

Des études montrent des résultats cliniques et biologiques similaires à ceux obtenus avec la prostatectomie radicale (9,10,19,39,40), avec un coût médico-économique similaire (12) et une faible toxicité (41,42).

1. ANALYSE DES RESULTATS CARCINOLOGIQUES

Dans notre étude, les résultats, en termes de survie sans récurrence, sont excellents et similaires à ceux obtenus dans la littérature avec un taux de survie sans récurrence à cinq ans de 93,3 % et à dix ans de 86,9 % (43-45). La plus grande étude multicentrique est celle de Zelefsky *et al.* avec 2 693 patients répartis dans onze centres et qui rapporte une survie sans récurrence à huit ans de 93 % (43). Cependant la comparaison avec d'autres études est parfois difficile compte tenu de la définition de rechute biochimique qui a évolué avec le temps et des critères d'inclusion initiaux qui peuvent différer.

Les bons résultats de notre étude peuvent être expliqués par une sélection rigoureuse des patients avec des indications respectées dans 95 % des cas et 77 % d'entre eux ayant un cancer de prostate de faible risque selon D'Amico.

Les indications de curiethérapie étaient conformes aux recommandations française de Recorad (14) pour 254 patients soit 95 % de l'effectif.

- Un patient avait deux critères le faisant passer dans le groupe « intermédiaire » de D'Amico, il s'agissait d'un groupe ISUP 2 associé à un taux de PSA supérieur à 10 ng/mL (PSA = 10,8 ng/mL).
- Un patient appartenait au groupe 3 de l'ISUP 2014
- Un patient était classé T2c.
- Deux patients avaient un volume prostatique per-curithérapie \geq à 60 cc.
- Dix patients avaient un score IPSS > 15

Les critères étaient donc bien respectés, d'autant que pour le patient qui avait deux critères le faisant passer dans le groupe intermédiaire de D'Amico, le PSA était juste au-dessus de la limite de 10 ng/mL.

Après relecture anatomo-pathologique des biopsies prostatiques initiales, il a été retrouvé du carcinome intraductal associé à un adénocarcinome chez un patient. Cette composante n'était pas décrite initialement. Le carcinome intraductal est défini par une extension tumorale dans les structures canalaire d'un adénocarcinome infiltrant de haut grade. La présence d'une composante intraductale est corrélée à un mauvais pronostic (46). Il n'a pas été observé de récurrence biochimique pour ce patient, cependant le recul était de 18 mois.

Pour les patients âgés de plus de 70 ans, et ayant une espérance de vie de plus de dix ans, la curiethérapie est souvent préférée pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication relative à la technique (9,47). Néanmoins, l'implantation prostatique trans-périnéale de grains radioactifs ne doit pas être exclusivement réservée à des patients de plus de 70 ans. Différentes études ont démontré que de jeunes patients âgés de 60 ans ou moins pouvaient espérer des taux de survie, sans récurrence biochimique, à cinq ans

similaires à ceux de patients plus âgés (48,49).

2. DIAGNOSTIC DE LA RECHUTE

La nécessité d'obtenir une preuve histologique au moment de la récurrence n'est pas clairement définie. D'après les recommandations de l'EAU de 2016, il paraît nécessaire d'obtenir une preuve histologique de la rechute compte tenu de la morbidité des traitements locaux de rattrapage (50). L'IRM multi-paramétrique permet de détecter les rechutes locales et peut ainsi aider à cibler les biopsies prostatiques avant un traitement de rattrapage (51). La détection des rechutes locales peut également être réalisée par la TEP-choline qui a cependant une moins bonne résolution spatiale que l'IRM (52,53). Néanmoins, une preuve histologique n'est en pratique pas toujours obtenue.

L'association IRM pelvienne et TEP-choline permet d'identifier la localisation de la rechute dans 70 % des cas après irradiation externe ou curiethérapie (54). La sensibilité de la TEP à la choline ne permet pas toujours d'établir le diagnostic de récurrence locale (en cas de négativité, une IRM devra être réalisée), cependant elle reste un examen incontournable pour le *restaging* à distance afin d'envisager la meilleure stratégie thérapeutique (55). Une localisation précise de la rechute est indispensable de proposer au patient un traitement local tel qu'une irradiation hypofractionnée stéréotaxique par CyberKnife® (56).

3. FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE APRES CURIETHERAPIE

A. Facteurs clinico-biologiques initiaux

Bien que le groupe de l'ISUP soit un facteur pronostic majeur pour les patients atteints d'un cancer de prostate traité par irradiation externe ou prostatectomie, ce marqueur semble moins pertinent chez les patients traités par curiethérapie car cette

population est constituée essentiellement de tumeurs de groupe ISUP 1. Sur la cohorte des patients ayant eu des biopsies au CHU de Tours, le groupe de l'ISUP qui était attribué à chacun d'eux n'était pas associé significativement à une rechute biochimique. Cependant l'association était plus forte après relecture, probablement du fait de l'évolution du *grading* au cours du temps. La modification du groupe de l'ISUP pour 29 % de la cohorte confirme l'importance de la relecture centralisée dans les essais rétrospectifs afin de pouvoir comparer les cas récents avec les plus anciens (20).

En ce qui concerne le taux de PSA pré-thérapeutique, il n'était pas associé de façon significative à une rechute biochimique, ce qui peut être expliqué par une très faible dispersion du taux de PSA autour de la médiane. Cependant au sein de la population du TMA, concernant des patients qui avaient un envahissement tumoral sur les biopsies d'au moins 2 mm, donc avec un volume tumoral « conséquent », le taux de PSA était associé de façon significative à la rechute biochimique ($p = 0,0352$).

Lorsque le taux de PSA était rapporté au volume prostatique (densité de PSA), il était associé à une rechute biochimique de façon significative en analyse univariée ($p = 0,016$). Une étude récente réalisée par Benzaquen *et al.* a montré que les patients ayant une densité de PSA inférieure à 0,15 ng/mL/cc avaient un risque plus faible de rechute biochimique après curiethérapie même en cas de dosimétrie suboptimale ($D_{90} < 130$ Gy) (57). La densité de PSA est également l'un des facteurs préopératoires permettant d'identifier les patients ayant un risque plus élevé de tumeur agressive sur la pièce de prostatectomie (58). Une revue de la littérature réalisée par Loebman *et al.* montrait que la densité de PSA pouvait être utilisée pour évaluer le risque de progression chez les patients en surveillance active (59). Dans notre étude le *cut-off* choisi pour la densité de PSA était de 0,18 ng/mL/cc, ce qui correspondait à la médiane pour notre population. Dans la littérature, on ne retrouve pas de valeur seuil consensuelle pour la densité de PSA. Benzaquen *et al.* avaient utilisé la valeur seuil de 0,15 ng/mL/cc qui correspondait

également à la médiane de leur population. Certaines études ont également utilisé des valeurs plus hautes comme 0,20 ng/mL/cc (60), ou plus basses comme 0,08 ng/mL/cc (61).

La longueur de biopsie envahie, le volume prostatique, le score TNM clinique et la classification de D'Amico n'étaient pas prédictifs de rechute biochimique en analyse univariée (62). Cela peut s'expliquer par le fait que 96 % de la population était classée T1c ou T2a et que les patients appartenant au groupe intermédiaire de D'Amico avaient un bon pronostic puisqu'ils appartenaient au groupe intermédiaire favorable.

L'infiltration périnerveuse est définie comme une infiltration de la tumeur le long des structures nerveuse au sein de l'espace périneural (63). Actuellement, sa présence sur les biopsies prostatique a une valeur pronostique controversée et influence peu la décision thérapeutique. Dans la présente étude, il a été retrouvé une invasion périnerveuse dans 7 % des tumeurs avant relecture et 10 % après relecture, et il n'a pas été retrouvé de valeur pronostique significative. Ce résultat est en accord avec plusieurs données de la littérature qui n'ont pas permis d'affirmer la valeur prédictive de rechute biochimique de l'infiltration périnerveuse (64,65).

Après curiethérapie, la décroissance du PSA se fait lentement et l'obtention du nadir peut être longue. Dans notre étude, le nadir était obtenu au bout de 58 mois, en moyenne. Un nadir de PSA post-thérapeutique supérieur à 0,135 ng/mL était associé à une rechute biochimique en analyse univariée ($p < 0,0001$) et multivariée ($p < 0,0001$). Récemment, l'étude de McLaren *et al.* ont montré l'importance de l'obtention d'un nadir du PSA le plus bas possible après curiethérapie (45). Dans leur étude, aucun patient avec un nadir de PSA inférieur à 0,1 ng/mL n'avait rechuté. Ko *et al.* ont également montré qu'un PSA nadir inférieur à 0,5 ng/mL dans les cinq ans était de meilleur pronostic que lorsque le nadir atteignait 0,5 ng/mL en plus de cinq ans (66).

B. Dosimétrie

La dose de prescription pour les grains d'iode 125 était de 144 Gy conformément aux recommandations françaises (14). Le paramètre le plus souvent utilisé pour décrire la qualité de l'implantation est le V_{100} (volume de prostate recevant 100 % de la dose prescrite) ainsi que la D_{90} (14).

Plusieurs études ont rapporté l'importance de la dose dans le contrôle biochimique de la maladie : ainsi, la dose reçue par 90 % de la prostate (D_{90}) ne doit pas être inférieure à 130 ou 140 Gy, selon les séries, sur le scanner dosimétrique réalisée 30 jours après l'implantation (28,43,44). La réalisation d'une implantation satisfaisante parait donc être un critère majeur de réussite du traitement.

Cependant dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la D_{90} et la V_{100} et la rechute biochimique. Malgré une D_{90} médiane à 136 Gy et une V_{100} médiane à 88 %, les résultats en termes de contrôle du taux de PSA sont similaires à ceux de la littérature. Une étude canadienne réalisée en 2008 retrouvait des résultats similaires, avec une absence de corrélation entre critères dosimétriques et rechute biochimique (67). Malgré une D_{90} médiane de 105 % et une V_{100} médiane de 92 %, leurs taux de récurrences biochimiques étaient également similaires à ceux d'autres séries rapportant une D_{90} médiane supérieure.

Plusieurs explications peuvent être avancées. Premièrement, la couverture dosimétrique de la prostate a pu être sous-estimée. En effet, les données dosimétriques telles que la D_{90} et la V_{100} , proviennent du contournage manuel de la prostate qui est lui-même difficile et subjectif. Les variations de contournage affectent ainsi le volume prostatique, la position et donc la couverture dosimétrique (68).

Une autre explication pourrait provenir du fait que ces paramètres dosimétriques ont été décrits pour la prostate en totalité. Peu d'études se sont intéressées à la distribution de dose dans les différentes zones de la prostate. Or, la partie antérieure et la zone du col vésical sont souvent des régions sous-dosées (69). Une étude réalisée par Okazaki *et al.* en 2017 (70) s'est intéressée à la relation entre la distribution de la dose au sein de la prostate et les résultats carcinologiques. Cette étude suggérait que la D₉₀ du quadrant postéro-supérieur de la prostate pourrait être un meilleur facteur pronostique de rechute biochimique que la D₉₀ de la prostate en totalité. Comme dans notre étude, les auteurs ne retrouvaient pas d'association significative entre la D₉₀ reçue par la prostate en totalité et la survie sans rechute biochimique, alors qu'il existait une association significative entre la D₉₀ reçue par le quadrant postéro-supérieur de la prostate et la survie sans rechute biochimique.

C. Immunohistochimie

i. Biomarqueurs de prolifération cellulaire

La prolifération cellulaire a été évaluée par le Ki67 et la cycline D1. L'antigène Ki67 est présent au niveau du noyau des cellules prolifératives, en phase G1, S, G2 et M et absent des cellules quiescentes, G0. La cycline D1 est une protéine contrôlant le cycle cellulaire. Sa surexpression dans les cellules tumorales entraîne une augmentation de l'entrée des cellules en phase S et donc une prolifération cellulaire (71).

Les résultats des immunomarquages confirment que la population de l'étude était atteinte de cancers peu agressifs. En effet, le Ki67 moyen était de 0,48 % allant de 0 à 3 %. Cependant, compte tenu de l'effectif trop faible, et du Ki67 faible pour tous les patients de l'étude, il n'a pas pu être mis en évidence de lien entre Ki67 et rechute biochimique. Récemment, Wilkins *et al.* ont montré que le Ki67 était un biomarqueur prédictif de rechute biochimique de façon significative et indépendante chez les patients

atteints d'un cancer de prostate à faible risque traité par irradiation externe selon différents fractionnements (72).

ii. Biomarqueurs d'agressivité tumorale dans le cancer de la prostate

Une des altérations génomiques fréquentes dans le cancer de prostate est la fusion entre le gène *TMPRSS2* (*transmembrane protease serine 2*) et le gène *ERG* (*v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog*), résultant en l'expression de l'oncoprotéine ERG (73,74). Cette anomalie est présente dans 50 % des cancers de prostate. Elle est impliquée dans la prolifération, la différenciation, le développement des cellules souches, l'hématopoïèse, l'apoptose et la transformation oncogénique (75). Il a été démontré que ERG avait une valeur pronostique de rechute biochimique chez les patients atteints d'un cancer de prostate de faible risque en cours de surveillance active (76). Dans notre étude, du fait d'un effectif insuffisant, il n'a pas pu être mis en évidence de lien entre l'expression de ERG et la rechute biochimique.

PTEN (*Phosphatase and Tensin homolog gene*) est un gène suppresseur de tumeur, impliqué dans un grand nombre de cancers humains. Il régule de façon négative la voie PI3K/AKT/mTOR (Annexe 7). Une inactivation de ce gène entraîne une hyperactivation d'Akt qui engendre une prolifération cellulaire incontrôlée, une diminution de l'apoptose et une augmentation de l'angiogenèse tumorale. Sa délétion est celle de gène suppresseur de tumeur la plus fréquemment retrouvée dans les cancers de prostate (jusqu'à 60 % des cas de cancers de prostate localisés) (77). Dans notre étude, peu de patients avaient une perte d'expression totale ou partielle de PTEN. Cela confirme que la population était atteinte de cancers peu agressifs. Nous n'avons cependant pas pu montrer qu'une perte d'expression de PTEN était associée à un risque accru de rechute biochimique, probablement en raison d'un effectif trop faible. Dans la littérature, il a été montré par Mithal *et al.* qu'une délétion de PTEN sur les biopsies prostatiques initiales était associée à un risque accru de métastases et à une augmentation de la mortalité

spécifique du cancer de prostate après prostatectomie radicale. Cela suggérait que PTEN était un biomarqueur précoce d'agressivité (78). Récemment, Mansouri *et al.* ont démontré le rôle de PTEN dans la réparation des cassures double brins de l'ADN par la voie de la recombinaison homologue (79). Bien que la délétion de PTEN soit de mauvais pronostic, elle pourrait cependant prédire une meilleure réponse à la radiothérapie en supprimant la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.

SPINK1 (*Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 1*) a également été proposé comme marqueur pronostique dans le cancer de la prostate (80). Il s'agit d'une protéine codée par un gène surexprimé dans 10 % des adénocarcinomes prostatiques localisés. Tout comme dans la littérature, nous avons retrouvé que sa surexpression était mutuellement exclusive avec les altérations de ERG (81). Cependant, il semblerait que sa surexpression soit associée à la délétion de PTEN dans les cancers de prostate résistants à la castration (80). Sa signification au sein des carcinomes prostatiques est controversée.

Zeb1 est un facteur de transcription impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse, connu pour réprimer l'expression de l'E-cadhérine et promouvoir la migration des cellules tumorales (82). Son expression augmente avec la progression tumorale. Dans notre étude, on ne retrouvait pas d'expression de Zeb1 pour 89 % des patients, ce qui confirme une nouvelle fois qu'il s'agissait de tumeurs peu agressives.

iii. Biomarqueurs de réparation de l'ADN

L'étude des biomarqueurs de la réparation de l'ADN permet d'appréhender la variation de la réponse de l'organisme aux radiations ionisantes. Les cassures doubles brins ont un rôle prépondérant dans la mort cellulaire radio-induite, elles sont principalement réparées par la voie du NHEJ (*Non Homologous End Joining*) (Annexe 8) (83).

Les cassures double brins (CDB) sont reconnues et signalées par ATM. Afin d'initier la réparation, la protéine hétérodimérique Ku (Ku70 et Ku80) se lie aux extrémités de l'ADN et recrute la sous-unité catalytique de la protéine kinase dépendante de l'ADN (DNA-PKcs) pour former la protéine kinase dépendante de l'ADN (DNA-PK). Cela permet ensuite la maturation des extrémités de l'ADN puis le recrutement du complexe de ligature composé de XRCC4 et de la ligase 4 permettant la religature finale des deux extrémités de la CDB.

Le rôle des protéines du NHEJ dans la radiorésistance a été démontré *in vitro*. *In vivo*, il a été montré un lien entre l'expression de certaines protéines du NHEJ et la réponse à un traitement par radiothérapie (84). Par exemple, une forte expression de Ku70 et de Ku80 était associée à une rechute et une survie plus courte chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer du rectum (85). Aussi, une faible expression de DNA-PKcs était corrélée, de façon significative, à une amélioration de la survie globale chez les patients atteints d'un glioblastome et traités par radiothérapie (86). Dans le cancer de la prostate, un marquage positif des DNA-PKcs apparaissait comme facteur prédictif de rechute indépendant après traitement par radiothérapie externe (37) ou curiethérapie (62).

Dans notre étude, il n'a malheureusement pas été possible d'analyser l'expression des DNA-PKcs en raison d'un problème technique avec l'anticorps. L'expression de Ku70 n'était pas associée de façon significative avec une rechute biochimique après curiethérapie ($p = 0,4$), et ce, probablement en raison d'un effectif trop faible. En effet, dans l'étude réalisée par Molina *et al.*, cette association était proche de la significativité ($p=0,05$) (62).

4. ANALYSE DU PHENOMENE DE REBOND

Un phénomène de rebond a été observé pour 16 % de la population. Dans la littérature, la fréquence de survenue du phénomène de rebond de PSA après curiethérapie dépend étroitement de la définition du seuil choisi et diffère donc entre les études (30,34). Parmi les études avec la même définition de rebond, il était retrouvé une fréquence similaire, variant de 17 à 32 % (33,34).

Plusieurs facteurs influençant les rebonds de PSA ont été décrits. Il a été retrouvé dans notre étude qu'un âge inférieur à 65 ans était corrélé à la survenue du rebond de PSA ce qui est concordant avec la revue de la littérature réalisée par Toledano *et al.* (30).

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la survenue d'un phénomène de rebond et la rechute biochimique. Cependant dans l'étude réalisée par Patel *et al.*, il était décrit moins de rechute chez les patients ayant présenté un rebond de PSA après curiethérapie (87). L'absence de corrélation entre le phénomène de rebond et l'hormonothérapie est, en revanche, décrite dans la littérature (30).

5. ROLE DE L'HORMONOTHERAPIE

Dans notre étude, l'hormonothérapie était administrée de façon néo-adjuvante, dans le but de réduire le volume prostatique lorsque celui-ci dépassait 60 cc. En effet, Hinerman-Mulroy *et al.* avaient montré qu'une cytoréduction prostatique par suppression androgénique avant traitement par curiethérapie de prostate permettait de diminuer la morbidité urinaire (88).

Il ne semble pas y avoir d'intérêt à ajouter une hormonothérapie à la curiethérapie exclusive pour les cancers de prostate localisé de faible risque de D'Amico. Dans la littérature, on ne retrouvait pas d'impact de l'hormonothérapie adjuvante ni sur la

survie spécifique, ni sur la survie globale tout risque confondu (89). Cependant, l'hormonothérapie adjuvante augmentait le risque cardio-vasculaire de façon significative (90). Il n'est donc pas recommandé d'administrer une hormonothérapie adjuvante à la curiethérapie en cas de cancer de prostate localisé de risque faible ou intermédiaire dit « favorable » (13).

6. ANALYSE DE LA TOXICITE

La similitude des taux de survie sans récurrence biochimique entre différents types de traitements, qu'il soit chirurgical ou par radiothérapie met en avant l'impact potentiel du traitement sur la qualité de vie du patient.

A. Toxicité urinaire

La toxicité urinaire comprend une multitude de symptômes comprenant l'impériosité, la nycturie, l'hématurie, la dysurie et la rétention. Quasiment tous les patients auront un certain degré de symptomatologie urinaire irritative ou obstructive dans les premiers mois suivant la curiethérapie (91).

Les résultats obtenus dans cette étude sont conformes à ceux de la littérature avec une augmentation rapide et importante du score IPSS dans les quatre à huit semaines suivant la curiethérapie (92) puis un retour progressif à la normale observé en quatre à 12 mois (91). Le score IPSS moyen lors des dernières nouvelles (en moyenne à huit ans) était de 6,7/35 avec un indice de qualité de vie à 1 (satisfait) soit un point plus élevé que le score IPSS moyen pré-thérapeutique qui était de 5,8/35. A long terme, beaucoup d'études rapportent une augmentation du score IPSS en comparaison avec le score d'avant curiethérapie. En moyenne, le score IPSS a une valeur de 1 à 2 points au-dessus de sa valeur initiale dans les deux ans suivant la curiethérapie et ne se modifie plus dans les années suivantes (93). Dans notre étude, lorsque le score IPSS pré-thérapeutique

était supérieur à 15, l'index de qualité de vie urinaire après curiethérapie était à 3 (partagé ni satisfait, ni ennuyé). Un score IPSS supérieur à 15 tendait à être associé significativement à une toxicité urinaire de grade 3 ($p = 0,05$). Dans la littérature, il est admis que la fonction urinaire initiale est un des principaux facteurs de la qualité de vie urinaire après traitement (40). Merrick *et al.* retrouvaient comme facteurs de risque de toxicité urinaire prolongée l'âge, le score IPSS pré-thérapeutique et le score IPSS maximal obtenu dans le suivi (91).

Tous les patients ont reçu un traitement par alpha-bloquants pendant au moins un mois après la curiethérapie, ce qui a certainement permis de diminuer les symptômes urinaires. Il a été montré dans deux études le bénéfice à utiliser un traitement par alpha-bloquants en préventif de façon systématique dans les mois suivant la curiethérapie afin d'améliorer les symptômes urinaires (94,95).

Dans cette étude, il a été observé une rétention aiguë d'urine dans le mois suivant le geste pour 3 % de l'effectif, ce qui est conforme aux données de la littérature où sa fréquence varie de 2 à 22 % (96). Un volume prostatique supérieur à 37 cc était associé à la survenue de cette complication ($p = 0,01$). Les principaux facteurs de risque de rétention aiguë d'urines retrouvés sont : un volume prostatique élevé, un score IPSS pré-thérapeutique élevé et une hormonothérapie néo-adjuvante (96). De manière plus objective, un débit urinaire inférieur à 10 mL/sec est également un facteur de mauvais résultat fonctionnel.

Une hématurie aiguë ou tardive était retrouvée chez 2 % des patients. Cet effet indésirable était donc retrouvé en faible proportion, et pouvait survenir après un délai de latence, conformément aux données de la littérature (97). Les facteurs de risque retrouvés dans l'étude de Leapman *et al.* étaient : un volume prostatique supérieur à 40 cc, un score de Gleason > 7, une origine asiatique et l'absence de rechute biochimique (97).

L'étude de Peinemann *et al.*, reprenant la plupart des études comparant curiethérapie et prostatectomie radicale, retrouvait une toxicité urinaire équivalente après les deux traitements avec cependant un taux d'incontinence plus faible après curiethérapie (19).

B. Toxicité digestive

Concernant la toxicité aiguë, elle était mineure dans notre série avec 95 % des patients ne relevant aucune toxicité dans les trois mois suivant la curiethérapie. Seulement 5 % des patients ont noté des diarrhées qui étaient de grade 1 dans tous les cas. La toxicité digestive aiguë est peu fréquente après curiethérapie de prostate par implants permanents, ainsi l'étude réalisée par Ohashi *et al.* retrouvait 1,03 % de toxicité rectale aiguë de grade supérieur ou égal à 2 (98).

Concernant la toxicité tardive, il a été observé des rectorragies pour 2 % des patients et aucun grade 3. Des diarrhées ont été retrouvées pour 1 % des patients. Aucune fistule rectale n'a été recensée. Bien que la majorité des complications digestives surviennent dans les deux à trois ans suivant la curiethérapie, une fistule rectale peut survenir jusque dans les dix ans post-traitement (99). Cependant les complications de grade supérieur ou égal à 2 sont rares, survenant dans 2,2 à 26 % des cas (99).

La toxicité digestive tardive serait expliquée par une microangiopathie secondaire associée à une mise à nue de la muqueuse de la paroi rectale antérieure (100). Le risque de toxicité digestive est donc majoré en cas de diabète, hypertension artérielle et maladies inflammatoires intestinales du fait des modifications vasculaires (101).

C. Toxicité sexuelle

Le score IIEF-5 (*International Index of Erectile Function*, 5^{ème} version), validé par l'AFU, était peu souvent recueilli et l'évaluation de la morbidité sexuelle était rendue

difficile par l'analyse rétrospective. Le risque d'impuissance est cependant essentiel à estimer, car il va souvent participer au choix thérapeutique du patient. La fonction érectile semble être mieux conservée après un traitement par curiethérapie comparée à la radiothérapie externe ou à la prostatectomie (12,102).

Les dysfonctions érectiles post-radiques seraient la conséquence de la fibrose et de l'altération vasculaire (103). Le mécanisme probable se fait par atteinte des structures vasculaires le long du bulbe spongieux et des bandelettes nerveuses, le long de l'apex prostatique ainsi que par traumatisme local lors de la mise en place des grains.

Les conséquences sexuelles de la curiethérapie de prostate apparaissent souvent de manière progressive et différée par rapport à l'implantation (104). La médiane d'apparition des troubles est de 16 mois après implantation (12). Dans le STIC français, à 18 mois, une dysfonction érectile était rapportée chez 45,8 % des patients après curiethérapie contre 83,3 % après chirurgie (12). Les facteurs de risque de survenue d'une dysfonction érectile sont : un âge supérieur à 65 ans, une dysfonction érectile préexistante, une prostate de petit volume, un diabète, une radiothérapie externe associée, et une dose au bulbe spongieux important (104). L'hormonothérapie néo-adjuvante n'a pas fait la preuve de sa valeur pronostique (103).

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) sont généralement efficaces s'ils sont prescrits précocement (105).

7. GESTION DES RECHUTES BIOCHIMIQUES

Dans cette étude, le traitement des récidives biochimiques après curiethérapie a évolué au cours du temps. L'hormonothérapie, qui était le traitement de choix initialement (106), reste un traitement palliatif avec un impact non négligeable sur la qualité de vie et son effet est souvent transitoire. Les recommandations de l'EAU

proposent de considérer la possibilité d'un traitement de rattrapage local pour certains patients selon des critères bien définis (107). Ainsi, au CHU de Tours, il a été proposé aux patients une prostatectomie radicale ou une irradiation locale hypofractionnée en condition stéréotaxiques par CyberKnife® lors des récurrences locales intra-prostatique. Aucun patient n'avait reçu un traitement par cryothérapie ou HIFU (*High-Intensity Focalized Ultrasounds*). Peu d'études se sont intéressées au traitement des récurrences après curiethérapie (108), et la prise en charge des rechutes locales après curiethérapie n'est pas codifiée (108). La prostatectomie totale représente la technique historique ; elle permet d'obtenir un contrôle biochimique dans 50 à 80 % des cas à cinq ans. Cependant, sa morbidité est plus importante que lors d'une chirurgie première (108). Une étude récente réalisée par Meubtcha *et al.* a évalué la faisabilité d'un traitement local de rattrapage après radiothérapie par irradiation stéréotaxique ou curiethérapie haute dose (109). Ces deux techniques apparaissent satisfaisantes et permettent de différer la mise en route d'une hormonothérapie. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective sur une petite cohorte avec peu de recul. Un essai prospectif évaluant la curiethérapie de rattrapage (CAPRICUR) est actuellement en cours, en France(108).

8. FAIBLESSES DE L'ETUDE

L'inclusion des patients et la collecte des données se sont effectuées de manière rétrospective. Le suivi des patients et le dosage du PSA n'étaient pas effectués au-delà de cinq ans de rémission complète. Cependant le taux de réponse au questionnaire était de 85 % et au final, 14 patients étaient perdus de vue.

L'avantage de cette étude rétrospective est d'avoir pu inclure tous les patients ayant été traité par curiethérapie de prostate exclusive au CHU de Tours entre 2003 à 2016, permettant d'avoir une cohorte conséquente. Cependant, le recueil de certaines

données, notamment celles concernant la toxicité, qu'elle soit aiguë ou tardive, était difficile *a posteriori*.

9. AUTRES INDICATIONS ET PERSPECTIVES DE LA CURIETHERAPIE

Du fait de l'incidence en augmentation du cancer de la prostate, du dépistage précoce permettant la découverte de formes localisées et de l'élargissement des indications aux patients sélectionnés du groupe intermédiaire de D'Amico (14), dit « favorables », le nombre de curiethérapies devrait continuer d'augmenter au cours des prochaines années.

Pour les formes plus évoluées de la maladie (risque intermédiaire « défavorable » et haut risque), la curiethérapie exclusive semble donner des taux de contrôle biochimique plus faibles, probablement en raison du risque d'extension extra-capsulaire ou d'atteinte des vésicules séminales (110). Il a été proposé d'associer une irradiation externe à la curiethérapie afin de combiner les avantages de chaque technique. Trois études randomisées ont montré que cette association améliorerait la probabilité de survie sans récurrence, par rapport à une radiothérapie externe exclusive (111–113). Cette association apparaît donc comme une option thérapeutique validée.

En monothérapie, la curiethérapie de haut débit de dose ne peut encore être considérée comme un standard thérapeutique du fait du faible nombre d'études et du faible recul de ces études (14,112,114). Cependant, plusieurs études ont montré à la fois son efficacité pour les cancers de prostate localisés et sa bonne tolérance (115). Ces résultats prometteurs s'expliquent notamment par l'absence de risque de migration de grains (et donc la possibilité d'implanter les aiguilles en dehors de la capsule prostatique), et par la diminution de l'incertitude dosimétrique en rapport avec les modifications du volume prostatique post-opératoire (116). De plus la curiethérapie au débit de dose permet de fortes doses par fraction et donc une bonne efficacité

biologique compte tenu du rapport α/β bas de l'adénocarcinome prostatique (116). La curiethérapie haut débit, tout comme la curiethérapie par implants permanents semble montrer une bonne efficacité et être une alternative thérapeutique pour les cancers de prostate localisés. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces bons résultats.

La curiethérapie de rattrapage lors des rechutes locales n'est pas encore validée en France, et les résultats de l'étude multicentrique CAPRICUR sont en attente (117). Aux États-Unis d'Amérique, la dernière Version 3.2016 des recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) considère comme une option validée la curiethérapie de rattrapage (118).

CONCLUSION

La curiethérapie de prostate exclusive par implants permanents d'iode 125 s'inscrit dans l'arsenal thérapeutique des cancers de prostate localisés à faible risque, et les indications ont été élargies à certains cancers de risque intermédiaire avec un seul facteur de risque intermédiaire : groupe de l'ISUP 2 ou concentration sérique du PSA entre 10 et 15 ng/mL, sous réserve de critères anatomiques (volume prostatique inférieur à 60cc) et fonctionnels (absence symptomatologie urinaire franche).

Cette thèse permet de rapporter 14 ans d'expérience au CHU de Tours dans le traitement du cancer de la prostate localisé de bon pronostic et de pronostic intermédiaire par curiethérapie par implants permanents d'iode 125.

Les résultats carcinologiques sont très satisfaisants avec, selon les critères de Phoenix, une survie sans récurrence à cinq ans de 93%. Un seul patient était décédé de son cancer de prostate. La densité de PSA semble être un bon facteur prédictif de rechute biochimique après curiethérapie de prostate et peut aider à la sélection initiale des patients pouvant recevoir ce traitement.

Ce travail met également en avant la nécessité d'une relecture anatomo-pathologique des biopsies prostatiques initiales afin d'uniformiser les données histologiques dans les études rétrospectives. Il n'a pas été mis en évidence de biomarqueurs de rechute biochimique dans notre étude. Sur les 269 patients ayant été traités par curiethérapie au CHU de Tours entre 2003 et 2016, seulement 71 d'entre eux ont pu être inclus dans l'analyse immunohistochimique. Il paraît nécessaire d'augmenter la population afin d'obtenir des résultats significatifs.

Néanmoins, l'analyse immunohistochimie a permis de confirmer la faible agressivité des tumeurs prostatiques des patients de la cohorte (Ki67 peu élevé, faible expression de la cycline D1 et de Zeb1, peu de perte d'expression de PTEN).

La faible morbidité aiguë et tardive, urinaire, digestive ou sexuelle et le contrôle biologique très satisfaisant font de la curiethérapie une modalité attrayante de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: A Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 6 janv 2007;18(3):279-85.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 2014;384(9959):2027–2035.
3. Villers A, Rebillard X, Soulié M, Davin J-L, Coloby P, Moreau J-L, et al. Dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol*. 2003;13(2):209–14.
4. Trinchieri A, Moretti R. Trends in prostate cancer epidemiology in the year 2000. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol Assoc Ric Urol*. juin 2005;77(3):164-6.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, éditeurs. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7 edition. Wiley-Blackwell; 2011. 336 p.
6. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. mars 1966;50(3):125-8.
7. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010: cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2010;20:S217–S251.
8. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 9 janv

2015;26(suppl 5):v69-77.

9. 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*. 16 sept 1998;280(11):969-74.

10. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*. avr 2004;71(1):29-33.

11. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer*. 1 juill 2000;89(1):135-41.

12. 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 Biol Phys*. 1 mars 2007;67(3):812-22.

13. 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.

14. Pommier P, Guérif S, Peiffert D, Créhange G, Hannoun-Lévi J-M, de Crevoisier R. Curiethérapie des cancers de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20, Supplement:S210-5.

15. Cosset J-M, Hannoun-Lévi J-M, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, et al. Curiethérapie du cancer prostatique par implants permanents : le point en 2013.

Cancer/Radiothérapie. avr 2013;17(2):111-7.

16. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. sept 2001;58(3):393-9.

17. Potters L, Roach M, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2010;76(4):1061-5.

18. Cosset J-M, Hannoun-Lévi J-M, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, et al. [Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. avr 2013;17(2):111-7.

19. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol*. nov 2011;60(5):881-93.

20. Fromont G, Validire P, Prapotnich D, Rozet F, Vallancien G, Cussenot O, et al. Pathologic Reassessment of Prostate Cancer Surgical Specimens Before Molecular Retrospective Studies. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2011;17(4):836-40.

21. Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, Hennequin C, et al. *Cancer de la prostate. Prog En Urol*. 1 nov 2007;17(6):1159-230.

22. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. janv 2011;59(1):61-71.

23. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 1999;45(1):59-67.
24. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* oct 1998;160(4):1379-82.
25. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2007;83(1):3-10.
26. 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.
27. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol.* avr 2002;41(4):434-9.
28. 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.
29. Benchikh El Fegoun A, Villers A, Moreau J-L, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P. PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate. *Prog En Urol.* mars 2008;18(3):137-44.
30. Toledano A, Chiche R, Lamallem H, Kanoui A, Beley S, Thibault F, et al. Élévation du PSA après irradiation prostatique : rebond ou récurrence biologique? *Prog En Urol.* oct 2008;18(9):557-61.

31. Williams SG. Characterization of the behavior of three definitions of prostate-specific antigen-based biochemical failure in relation to detection and follow-up biases: comparison with the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2006;64(3):849-55.
32. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2006;65(5):1487-93.
33. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2003;56(2):448-53.
34. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. *Brachytherapy.* juin 2006;5(2):122-6.
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. 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.* févr 2016;40(2):244-52.
36. Giltneane JM, Rimm DL. Technology Insight: identification of biomarkers with tissue microarray technology. *Nat Clin Pract Oncol.* déc 2004;1(2):104-11.
37. Bouchaert P, Guerif S, Debiais C, Irani J, Fromont G. DNA-PKcs expression predicts response to radiotherapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2012;84(5):1179-85.
38. Pointreau Y, Kreps S, Hennequin C. Évaluation des effets secondaires des radiations

ionisantes. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4–5):246-9.

39. Goldner G, Pötter R, Battermann JJ, Kirisits C, Schmid MP, Sljivic S, et al. Comparison between external beam radiotherapy (70Gy/74Gy) and permanent interstitial brachytherapy in 890 intermediate risk prostate cancer patients. *Radiother Oncol*. mai 2012;103(2):223-7.

40. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. Curiethérapie exclusive du cancer de la prostate par implants permanents : indications et résultats. *Revue du CC-AFU. Prog En Urol*. mai 2013;23(6):378-85.

41. Pinkawa M, Fishedick K, Piroth MD, Gagel B, Borchers H, Jakse G, et al. Health-Related Quality of Life after Permanent Interstitial Brachytherapy for Prostate Cancer: Correlation with Postimplant CT Scan Parameters. *Strahlenther Onkol*. nov 2006;182(11):660-5.

42. Schäfer JW, Welzel G, Trojan L, Eppler N, Harrer K, Michel MS, et al. Long-Term Health-Related Quality-of-Life Outcomes after Permanent Prostate Brachytherapy. *Oncol Res Treat*. 2008;31(11):599-603.

43. 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*. févr 2007;67(2):327-33.

44. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):50–56.

45. McLaren DB, Kerr G, Law AB, Brush JP, Keanie J, Malik J, et al. The Importance of Prostate-specific Antigen (PSA) Nadir and Early Identification of PSA Relapse after 10 Years

of Prostate Iodine125 Seed Brachytherapy in Edinburgh. Clin Oncol. sept 2015;27(9):519-26.

46. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Incrocci L. Presence of invasive cribriform or intraductal growth at biopsy outperforms percentage grade 4 in predicting outcome of Gleason score 3+4=7 prostate cancer. Mod Pathol. août 2017; 30(8):1126-1132.

47. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):129–136.

48. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young Men Have Equivalent Biochemical Outcomes Compared With Older Men After Treatment With Brachytherapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol. août 2010;77(5):1315-21.

49. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, et al. Brachytherapy in men aged ≤ 54 years with clinically localized prostate cancer. BJU Int. août 2006;98(2):324-8.

50. 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. avr 2017;71(4):630-42.

51. Abd-Alazeez M, Ramachandran N, Dikaios N, Ahmed HU, Emberton M, Kirkham A, et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. Prostate Cancer Prostatic Dis. juin 2015;18(2):128-36.

52. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational

Characteristics of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Initial Treatment. *J Urol.* avr 2013;189(4):1308-13.

53. Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Dierckx RA, de Jong IJ. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol.* avr 2013;31(2):319-23.

54. Quero L, Vercellino L, de Kerviler E, Mongiat-Artus P, Culine S, Merlet P, et al. 18F-Choline PET/CT and Prostate MRI for Staging Patients With Biochemical Relapse After Irradiation for Prostate Cancer: *Clin Nucl Med.* nov 2015;40(11):e492-5.

55. Poncet D, Arnoux V, Descotes J-L, Rambeaud J-J, Verry C, Terrier N, et al. Récidive biochimique après traitement curatif d'un adénocarcinome prostatique localisé : intérêt de la TEP à la choline dans l'évaluation de la récurrence locale. *Prog En Urol.* mai 2015;25(6):325-30.

56. Créhange G, Roach M, Martin é., Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: Who, when, where and how? *Cancer/Radiothérapie.* oct 2014;18(5-6):524-34.

57. Benzaquen D, Delouya G, Ménard C, Barkati M, Taussky D. Prostate-specific antigen density is predictive of outcome in suboptimal prostate seed brachytherapy. *Brachytherapy.* 1 mars 2017;16(2):348-52.

58. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population Based Study of Predictors of Adverse Pathology among Candidates for Active Surveillance with Gleason 6 Prostate Cancer. *J Urol.* févr 2014;191(2):350-7.

59. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active

surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol.* avr 2015;67(4):619-26.

60. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* avr 2013;63(4):597-603.

61. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, Garnick MB, Bubley G, DeWolf WC. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol.* févr 2011;185(2):471-6.

62. Molina S, Guerif S, Garcia A, Debiais C, Irani J, Fromont G. DNA-PKcs Expression Is a Predictor of Biochemical Recurrence After Permanent Iodine 125 Interstitial Brachytherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2016;95(3):965-72.

63. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: A systematic review. *Cancer.* 1 janv 2007;109(1):13-24.

64. Grann A, Gaudin PB, Raben A, Wallner K. Pathologic features from prostate needle biopsy and prognosis after I-125 brachytherapy. *Radiat Oncol Investig.* 1998;6(4):170-4.

65. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. *Cancer J Sudbury Mass.* oct 2001;7(5):404-12.

66. Ko EC, Stone NN, Stock RG. PSA Nadir of <0.5 ng/mL Following Brachytherapy for Early-Stage Prostate Adenocarcinoma is Associated With Freedom From Prostate-Specific Antigen Failure. *Int J Radiat Oncol.* juin 2012;83(2):600-7.

67. Morris WJ, Keyes M, Palma D, McKenzie M, Spadinger I, Agranovich A, et al. Evaluation of Dosimetric Parameters and Disease Response After 125Iodine Transperineal Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* avr 2009;73(5):1432-8.
68. Lee WR, Roach M, Michalski J, Moran B, Beyer D. Interobserver variability leads to significant differences in quantifiers of prostate implant adequacy. *Int J Radiat Oncol.* oct 2002;54(2):457-61.
69. Sidhu S, Morris WJ, Spadinger I, Keyes M, Hilts M, Harrison R, et al. Prostate brachytherapy postimplant dosimetry: a comparison of prostate quadrants. *Int J Radiat Oncol.* févr 2002;52(2):544-52.
70. Okazaki E, Kuratsukuri K, Ishii K, Tanaka T, Ogino R, Nishikawa T, et al. Correlations of post-implant regional dosimetric parameters at 24 hours and one month, with clinical results of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9(6):499-507.
71. Ju X, Casimiro MC, Gormley M, Meng H, Jiao X, Katiyar S, et al. Identification of a *Cyclin D1* Network in Prostate Cancer That Antagonizes Epithelial–Mesenchymal Restraint. *Cancer Res.* 15 janv 2014;74(2):508-19.
72. Wilkins AC, Gusterson B, Szigyarto Z, Haviland J, Griffin C, Stuttle C, et al. Ki67 Is an Independent Predictor of Recurrence in the Largest Randomized Trial of 3 Radiation Fractionation Schedules in Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* févr 2018;
73. Berg KD, Brasso K, Thomsen FB, Røder MA, Holten-Rossing H, Toft BG, et al. ERG protein expression over time: from diagnostic biopsies to radical prostatectomy specimens in clinically localised prostate cancer. *J Clin Pathol.* oct 2015;68(10):788-94.

74. Tomlins SA. Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science*. 28 oct 2005;310(5748):644-8.
75. Adamo P, Lodomery MR. The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer. *Oncogene*. janv 2016;35(4):403-14.
76. Berg KD. The prognostic and predictive value of TMPRSS2-ERG gene fusion and ERG protein expression in prostate cancer biopsies. *Dan Med J*. déc 2016;63(12).
77. Phin S, Moore MW, Cotter PD. Genomic Rearrangements of PTEN in Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2013;3.
78. Mithal P, Allott E, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer: PTEN loss at biopsy predicts PC outcomes. *Int J Urol*. déc 2014;21(12):1209-14.
79. Mansour WY, Tennstedt P, Volquardsen J, Oing C, Kluth M, Hube-Magg C, et al. Loss of PTEN-assisted G2/M checkpoint impedes homologous recombination repair and enhances radio-curability and PARP inhibitor treatment response in prostate cancer. *Sci Rep*. déc 2018;8(1).
80. Huang K-C, Evans A, Donnelly B, Bismar TA. SPINK1 Overexpression in Localized Prostate Cancer: a Rare Event Inversely Associated with ERG Expression and Exclusive of Homozygous PTEN Deletion. *Pathol Oncol Res*. avr 2017;23(2):399-407.
81. Ateeq B, Tomlins SA, Laxman B, Asangani IA, Cao Q, Cao X, et al. Therapeutic targeting of SPINK1-positive prostate cancer. *Sci Transl Med*. 2 mars 2011;3(72):72ra17.
82. Figiel S, Vasseur C, Bruyere F, Rozet F, Maheo K, Fromont G. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Hum Pathol*. mars 2017;61:26-32.

83. Mahaney BL, Meek K, Lees-Miller SP. Repair of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks by non-homologous end-joining. *Biochem J*. 1 févr 2009;417(3):639-50.
84. Zhao HJ, Hosoi Y, Miyachi H, Ishii K, Yoshida M, Nemoto K, et al. DNA-dependent protein kinase activity correlates with Ku70 expression and radiation sensitivity in esophageal cancer cell lines. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. mars 2000;6(3):1073-8.
85. Komuro Y, Watanabe T, Hosoi Y, Matsumoto Y, Nakagawa K, Tsuno N, et al. The expression pattern of Ku correlates with tumor radiosensitivity and disease free survival in patients with rectal carcinoma. *Cancer*. 15 sept 2002;95(6):1199-205.
86. Kase M, Vardja M, Lipping A, Asser T, Jaal J. Impact of PARP-1 and DNA-PK expression on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 2011;101(1):127-31.
87. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology*. janv 2004;63(1):110-3.
88. Hinerman-Mulroy A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Adamovich E. Androgen deprivation-induced changes in prostate anatomy predict urinary morbidity after permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2004;59(5):1367-82.
89. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2006;65(3):669-77.
90. Stone NN, Stock RG. 15-year cause specific and all-cause survival following brachytherapy for prostate cancer: negative impact of long-term hormonal therapy. *J Urol*.

sept 2014;192(3):754-9.

91. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol.* avr 2000;47(1):121-8.

92. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, Liu M, Spadinger I, et al. Urinary Symptom Flare in 712 125I Prostate Brachytherapy Patients: Long-Term Follow-Up. *Int J Radiat Oncol.* nov 2009;75(3):649-55.

93. Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, et al. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. *BJU Int.* janv 2006;97(1):62-8.

94. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Galbreath RW. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology.* oct 2002;60(4):650-5.

95. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: Final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol.* mai 2005;62(1):164-9.

96. Roeloffzen EM, Crook J, Monninkhof EM, McLean M, van Vulpen M, Saibishkumar EP. External validation of the pretreatment nomogram to predict acute urinary retention after 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* juill 2012;11(4):256-64.

97. Leapman MS, Hall SJ, Stone NN, Stock RG. Haematuria after prostate brachytherapy. *BJU Int.* 1 juin 2013;111(8):E319-24.

98. Ohashi T, Yoroza A, Saito S, Tanaka N, Katayama N, Kojima S, et al. Urinary and

Rectal Toxicity Profiles After Permanent Iodine-125 Implant Brachytherapy in Japanese Men: Nationwide J-POPS Multi-institutional Prospective Cohort Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2015;93(1):141-9.

99. Schutzer ME, Orto PF, Biagioli MC, Asher DA, Lomas H, Moghanaki D. A review of rectal toxicity following permanent low dose-rate prostate brachytherapy and the potential value of biodegradable rectal spacers. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* juin 2015;18(2):96-103.

100. Donner CS. Pathophysiology and Therapy of Chronic Radiation-Induced Injury to the Colon. *Dig Dis.* 1998;16(4):253-61.

101. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):119–124.

102. Putora PM, Engeler D, Haile SR, Graf N, Buchauer K, Schmid HP, et al. Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol.* mars 2016;192(3):182-9.

103. Huyghe E, Bachaud J-M, Achard J-L, Bossi A, Droupy S. Dysfonctions sexuelles après curiethérapie et radiothérapie externe de la prostate pour cancer de la prostate localisé. *Prog En Urol.* 2009;19:S173–S176.

104. Njomnang Soh P, Delaunay B, Thoulouzan M, Jonca F, Bachaud JM, Delannes M, et al. Erectile function after permanent 125I prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Basic Clin Androl.* 29 août 2013;23.

105. Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, Stock R. Early use of a phosphodiesterase inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. *BJU Int.* déc 2006;98(6):1255-8.

106. Tran H, Kwok J, Pickles T, Tyldesley S, Black PC. Underutilization of local salvage

therapy after radiation therapy for prostate cancer¹¹Funding: UBC Summer Student Research Program. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* juill 2014;32(5):701-6.

107. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* févr 2014;65(2):467-79.

108. Hennequin C, Hannoun-Lévi J-M, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2017;21(6-7):433-6.

109. Mbeutcha A, Chauveinc L, Bondiau P-Y, Chand M-E, Durand M, Chevallier D, et al. Salvage prostate re-irradiation using high-dose-rate brachytherapy or focal stereotactic body radiotherapy for local recurrence after definitive radiation therapy. *Radiat Oncol.* déc 2017;12(1).

110. Hannoun-Lévi J-M. Brachytherapy for prostate cancer: Present and future. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):469-72.

111. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External-Beam Radiation Therapy With External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *J Clin Oncol.* 20 févr 2005;23(6):1192-9.

112. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* mai 2012;103(2):217-22.

113. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the

ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* juin 2017;98(2):275-85.

114. Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: Treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.* mars 2012;11(2):105-10.

115. 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 R Coll Radiol G B.* juill 2017;29(7):401-11.

116. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* nov 2014;13(6):529-41.

117. Cosset J-M, Créhange G. [Salvage prostate brachytherapy: A solution for local failures after a primary radiation therapy?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* déc 2017;21(8):799-803.

118. Armstrong AJ, Higano CS, Schaeffer E, Comprehensive RHL, Skolarus TA. NCCN Guidelines Index Prostate Table of Contents Discussion. *Clin Trials.* 2016;108.

ANNEXES

1. ANNEXE 1 : CLASSIFICATION D'AMICO

La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs en fonction de leur agressivité potentielle au moment du diagnostic :

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
PSA	<10ng/mL ET	10-20ng/mL OU	>20ng/mL OU
Gleason	<7 ET	7 OU	>7 OU
TNM	T1c ou T2a	T2b	T2c ou plus

2. ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM (OMS 2016)

T : Tumeur primitive	
T0	Absence de tumeur
T1	Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
T1a	Tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
T1 b	Tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
T1c	Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA
T2	Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
T2a	Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
T2c	Tumeur atteignant les deux lobes
T3	Extension au-delà de la capsule
T3a	Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
T3b	Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4	Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi

N : Ganglions régionaux	
Nx	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
N1 mi	Métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : Métastase à distance	
MX	Métastases à distance non évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance
M1 a	Atteinte des ganglions non régionaux
M1b	Atteinte osseuse
M1c	Autres sites

3. ANNEXE 3 : DEFINITION HISTOLOGIQUE DES NOUVEAUX GROUPES SELON

LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE L'ISUP 2014

Grade Group 1 (Gleason score ≤ 6) – Only individual discrete well-formed glands

Grade Group 2 (Gleason score $3 + 4 = 7$) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cribriform glands

Grade Group 3 (Gleason score $4 + 3 = 7$) – Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands†

Grade Group 4 (Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$)

Only poorly-formed/fused/cribriform glands *or*

Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands†† *or*

Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands††

Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cribriform glands†

†For cases with $> 95\%$ poorly-formed/fused/cribriform glands or lack of glands on a core or at RP, the component of $< 5\%$ well-formed glands is not factored into the grade.

††Poorly-formed/fused/cribriform glands can be a more minor component.

4. ANNEXE 4 : INTERNATIONAL PROSTATE SCORE SYMPTOM (IPSS)

Nom : Prénom : Date :

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 7 = léger • 8 – 19 = modéré • 20 – 35 = sévère 						Total = IPSS :	<input type="checkbox"/>

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>

(Source : www.urofrance.org)

5. ANNEXE 5: QUESTIONNAIRE PATIENT



Clinique d'Oncologie et RADiothérapie (C.O.RAD)
Centre Hospitalier Universitaire de Tours
Service du Professeur Calais
2 boulevard Tonnelé
37044 Tours Cedex 9

SUIVI APRES CURIETHERAPIE – QUESTIONNAIRE PATIENT A RENVoyer (confidentiel)

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

1. Quand avez-vous réalisé un dosage de PSA la dernière fois ?/...../20...

Quel était le taux ? ng/mL

2. Quel était votre taux de PSA le plus bas au cours du suivi post-curiethérapie ?ng/mL

A quelle date ?/...../20....

3. Avez-vous reçu d'autres traitements pour le cancer de la prostate ?

Oui Non

Si oui, lesquels ?

.....
.....
.....

4. Afin d'évaluer le retentissement sur les fonctions urinaires de la curiethérapie de prostate, nous vous proposons de remplir l'auto-questionnaire IPSS (*International Prostate Symptom Score*) au verso.

Nous vous remercions du temps que vous aurez consacré à répondre. Une fois ce questionnaire rempli, merci de le retourner soit par voie postale, soit par e-mail à l'adresse suivante :

Secrétariat du Professeur CALAIS
Clinique d'Oncologie et RADiothérapie (C.O.RAD)
Centre Hospitalier Universitaire de Tours
Service du Professeur Calais
2 boulevard Tonnelé
37044 Tours Cedex 9

OU

questionnaire.prostate@gmail.com

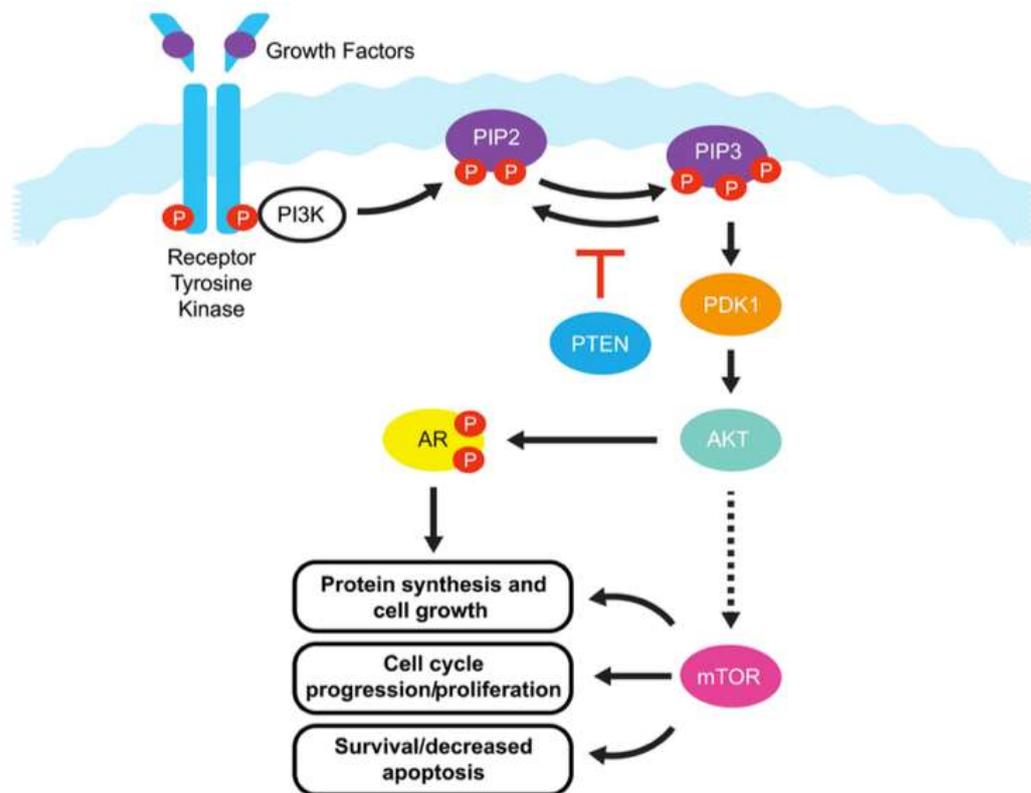
1/2

6. ANNEXE 6: COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EFFECTS

VERSION 5.0 (CTCAE V.5.0)

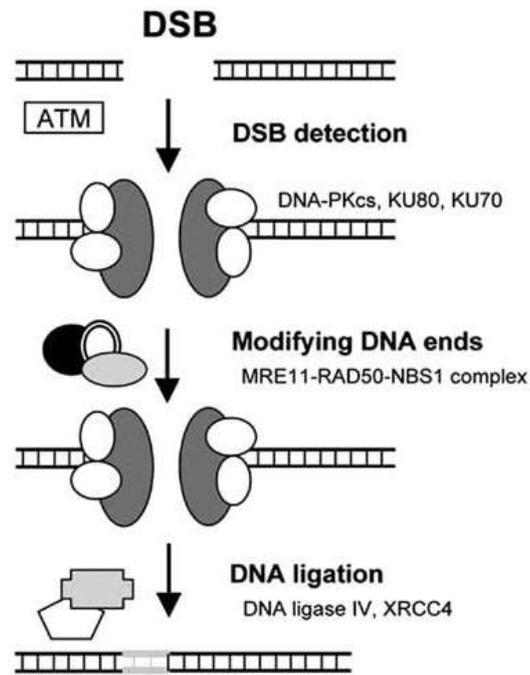
GRADE					
Adverse effects	0	1	2	3	4
Renal/Genitourinary					
Hematuria	None	Microscopic only	Intermittent gross bleeding	Persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation or transfusion	Open surgery or necrosis or deep bladder ulceration
Dysuria	None	Mild symptoms, not requiring intervention	Symptoms relieved with therapy	Symptoms not relieved despite therapy	-
Urinary frequency / urgency	None	Increase of frequency or nocturia up to 2 x normal	Increase >2 x normal but < hourly	Hourly or more with urgency or requiring catheter	-
Urinary retention	Normal	Hesitancy or dribbling but no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period	Hesitancy requiring medication or occasional in/out catheterization (< 4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate post operative period but for <6 weeks	Requiring frequent in/out catheterization (> 4 x per week) or urological intervention (e.g., TURP, suprapubic tube, urethrotomy)	Bladder rupture
Gastrointestinal					
Diarrhea	None	Increase of <4 stools/day over pre-treatment	Increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	Increase of ≥7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	Physiologic consequences requiring intensive care or hemodynamic collapse
Rectal bleeding	None	Mild without transfusion	Persistent requiring medication (steroid suppositoires) and or break from radiation treatment	Requiring transfusion	Catastrophic bleeding requiring major non elective intervention

7. ANNEXE 7 : VOIE DE SIGNALISATION PI3K/PTEN/AKT



(Source : *Frontiers in Oncology*)

8. ANNEXE 8 : VOIE DE REPARATION DE L'ADN SELON LA VOIE DE LA
JONCTION D'EXTREMITES NON HOMOLOGUES



(Source : d'après Lennartson *et al.* (2006))

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Année 2018

THERON Alice, épouse DESOUBEAUX

117 pages – 16 tableaux – 26 figures

RESUME :

Objectifs : Rapporter les résultats carcinologiques et rechercher des biomarqueurs prédictifs de rechute biochimique chez les patients atteints d'un cancer de prostate localisé après curiethérapie exclusive. **Matériels et Méthodes :** L'analyse des résultats carcinologiques a été réalisée pour les 269 patients traités pour un cancer de prostate localisé par curiethérapie en monothérapie entre 2003 et 2016 au CHU de Tours. Une relecture anatomo-pathologique centralisée a été effectuée pour les 90 patients ayant du matériel biopsique disponible. L'analyse de la prolifération cellulaire (Ki67 et Cycline D1), des protéines du NHEJ (*Non Homogous End Joining*) impliqués dans la réparation de l'ADN et des marqueurs potentiels d'agressivité tumorale (PTEN, ERG, SPINK1 et Zeb1) a été réalisée par immunohistochimie sur *tissue microarrays* pour les 71 patients qui avaient un envahissement tumoral sur les biopsies de plus de 2 mm après relecture. Il a été attribué rétrospectivement un grade selon la CTCAE (*Commun Toxicity Criteria Adverse Event*) à la toxicité urinaire et digestive, aiguë et tardive. **Résultats :** Vingt-huit rechutes biochimiques ont été observées parmi les 269 patients avec un suivi moyen de 76 mois et un recul maximal de 169 mois. La survie sans récurrence à cinq ans était de 93 %. Une densité de PSA > 0,18 ng/mL/cc ($p = 0,016$), un volume prostatique < 37 cc ($p = 0,017$) et un nadir de PSA après curiethérapie > 0,135 ng/mL ($p < 0,0001$) étaient associés à la rechute en analyse univariée. Après relecture, le groupe ISUP (*International Society Urological Pathology*) a été modifié pour 29 % de la population avec 57 patients ISUP 1, 21 patients ISUP 2 et 1 patient ISUP 3. Le groupe ISUP était plus fortement associé à une rechute biochimique après relecture ($p = 0,345$). Le taux de prolifération moyen déterminé par le pourcentage cellules exprimant Ki67 était de 0,48 % et 7% de la cohorte avait une perte d'expression totale de PTEN. Aucun des marqueurs n'était associé significativement à la récurrence. La toxicité était essentiellement urinaire, se traduisant par une élévation du score IPSS (*International Prostate Score Symptom*) dans les trois mois post-curiethérapie et un retour à la normale dans l'année. **Conclusion :** La densité de PSA paraît être un bon facteur prédictif de rechute biochimique, cependant une valeur seuil reste à définir. Une relecture anatomo-pathologique centralisée des biopsies est essentielle dans les études rétrospectives afin d'uniformiser l'évaluation pathologique initiale et diminuer le risque de biais. L'analyse immunohistochimique n'a pas pu mettre en évidence de biomarqueurs prédictifs de rechute en raison du nombre modéré de patients. Néanmoins, elle a permis de confirmer qu'il s'agissait de tumeurs peu agressives. La faible morbidité urinaire, digestive et sexuelle de la curiethérapie fait de ce traitement une technique attrayante pour les patients bien sélectionnés.

Mots clés : cancer de prostate – curiethérapie – implants permanents – rechute biochimique – biomarqueurs – toxicité – PSA – densité de PSA

Jury : Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Madame le Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD

Membres du jury : Madame le Docteur Aurore BLEUZEN

Monsieur le Professeur Franck BRUYERE

Monsieur le Docteur Guillaume JANORAY

Date de soutenance : le vendredi 29 juin 2018