



HAL
open science

**Traitement du cancer de la prostate localisé par
curiethérapie à l'iode 125 : résultats préliminaires :
comparaison avec une série contemporaine chirurgicale :
CHU de Grenoble, période d'étude juillet
2001-décembre 2007**

Caroline Thuillier-Lavorel

► **To cite this version:**

Caroline Thuillier-Lavorel. Traitement du cancer de la prostate localisé par curiethérapie à l'iode 125 : résultats préliminaires : comparaison avec une série contemporaine chirurgicale : CHU de Grenoble, période d'étude juillet 2001-décembre 2007. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631551

HAL Id: dumas-00631551

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631551v1>

Submitted on 12 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2009

Faculté de médecine de Grenoble, Université Joseph-Fourier

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Option Chirurgie Générale

Caroline THUILLIER-LAVOREL

Née le 09/06/1979 à Senlis (Oise)

**TRAITEMENT DU CANCER DE LA
PROSTATE LOCALISE PAR CURIETHERAPIE A
L'IODE¹²⁵ : RESULTATS PRELIMINAIRES**

**COMPARAISON AVEC UNE SERIE
CONTEMPORAINE CHIRURGICALE**

CHU DE GRENOBLE / PERIODE D'ETUDE JUILLET 2001-DECEMBRE 2007

Président du jury : Professeur J.-J. RAMBEAUD

**Membres : Professeur M. BOLLA;
Professeur J.-L. DESCOTES (Directeur de thèse);
Docteur D. PASQUIER; Docteur J.-A. LONG**



Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

le 15 juin 2009

A mes parents, pour leur patience, leur disponibilité, leur soutien et leur générosité durant toutes ces années; Et Jusqu'à la lecture et relecture de ces dizaines de pages de médecine pour corriger l'orthographe de leur trentenaire de fille. Un grand Merci !

A Eric, pour son Amour, sa compréhension et son soutien au quotidien. Dans le bonheur, la joie et l'aventure de devenir tout prochainement parents et de découvrir la vie de famille en Bretagne.

A ma sœur et mon frère, Sybelle et Vivien, qui travaillent tous les jours... à mettre de l'ambiance et des innovations dans la famille !

A Manon, Papa et Best tonton pour ce chouette covoiturage, depuis la Picardie, pour me faire des bises, me féliciter, et boire quelques flutes de champagne ! Avec toute mon affection.

Merci à Andrée, Nathalie, Sylviane, Michel, Christophe, Rémi, Justine, Lisa, Augustin, Léonie, Simon, d'avoir quitté quelques heures leur Haute-Savoie natale, puis d'entendre parler de choses bizarres de médecine et de chirurgie, juste pour être là, pour Eric et moi.

A Olivier, notre Ami, et ma « hot-ligne » informatique 24H/24 pour blogs, films and cie ; Un ami qui n'hésite pas à sauter dans un avion, à Varsovie, pour partager ces moments avec nous ; et avec qui nous vivons toujours des moments humainement merveilleux.

A Sabrina, mon Amie, en te remerciant d'être là, aujourd'hui, comme avant, et en te souhaitant beaucoup de bonheur à venir dans ta vie Berlinoise.

A Cécile, pour ses conseils et son accompagnement réconfortant, pendant ma « retraite » au repos forcé de ces dernières semaines. En toute Amitié.

A Nicolas, Laure et les enfants Baude, qui en plus de nous faire rire la plupart du temps, nous montrent le chemin vers une belle vie familiale et soudent sous les fondations de notre maison des aventures délicates, pour nous tirer de quelques faux-pas aquatiques... !

A Marine et Caroline, mes co-internes et Amies chères et « festives ». Avec toute mon estime et mon affection.

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud, président de ce jury, chef de service, pour son enseignement de la chirurgie urologique; pour son enthousiasme, son dynamisme et son sens de la communication.

Monsieur le Professeur Michel Bolla, pour avoir mis son expérience et ses connaissances à notre service; m'avoir aidé dans ce travail avec disponibilité, sagesse et rigueur. Avec le souhait de poursuivre cette étroite et productive collaboration entre les services de radiothérapie-oncologie et de chirurgie urologique.

Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes, directeur de cette thèse, pour son aide efficace, sa patience et sa gentillesse. Pour nous permettre de progresser et de gagner en rigueur scientifique et de nous ouvrir à la recherche.

Madame le Docteur Dominique Pasquier, qui nous fait l'honneur de faire partie de ce jury, et qui nous apporte régulièrement, comme dans ce travail, son aide précieuse pour une lecture critique de l'anatomo-pathologie.

Monsieur le Docteur Jean-Alexandre Long, pour tes encouragements, ta disponibilité, ta patience, tes conseils passés et... A venir; notamment au bloc opératoire ; ton « esprit de Noël » en toutes circonstances, qui nous fait avancer. Sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Et merci pour la publication, un jour sur endnote, où tu m'as référencée en premier auteur dans le journal de Mickey...

Merci pour l'aide apportée à ce travail

Monsieur Marc Colonna, directeur du registre du cancer de l'Isère, pour ces analyses statistiques précieuses, délivrées avec patience ces derniers mois.

Mesdames Conil Mara et Florence Bois-Jover pour leur important travail sur la base de données de curiethérapie.

Messieurs Jean-Yves Giraud et André Dusserre, radio physiciens, du service de radiothérapie-oncologie

A nos maîtres d'internat, et en particulier

Au Docteur Bernard Boillot, qui nous apprend, en plus de l'urologie, la vie et les relations humaines, dans une ambiance toujours agréable et souriante. Merci de ne « rien nous promettre » mais de « ne pas nous laisser tomber » ! On espère tous, en tous cas, rester dans la catégorie de ceux que tu « emmènerais en vacances »... Aller, « salut Bernard » !

Au Docteur Nicolas Terrier, pour son ironie, puis son aide patiente, quand il nous découvre luttant devant des données statistiques et un logiciel informatique peu compliant! Merci pour tes conseils et ta patience pendant les greffes, et pour tes bases de données et tes fameux et splendides schémas anatomiques. Pour tous ces « mots d'esprit », qui font écho dans nos petites têtes d'internes et égaiant notre quotidien... (Mickey/Bonhomme, train, glaçon, chaton, terrain, saucisses, vie-des-rats, nains-de-jardin, chien/queue, caillou, maïs, jaune ...)!

Au Docteur Pierre Cadi, pour nous faire partager, naturellement et avec convivialité, sa passion pour la chirurgie, la musique (même si parfois, c'est la nouvelle star mais jamais Grégoire...) et la gastronomie! Avec toute ma reconnaissance.

Au Docteur Olivier Skowron, président de notre association transalpine de coelio-urologie, pour sa disponibilité pour notre enseignement de l'urologie et des contrepèteries...

Au Docteur Damien Chambade, pour ton exemple de rigueur et de méthode, et tes sourires énigmatiques mais charmants après un faux-grognement !

A Monsieur le Professeur Magne, pour son enseignement de la chirurgie vasculaire, son humanité, sa simplicité et sa gentillesse à notre égard.

Aux docteurs Axel Aubert et Emmanuel Cochet, pour m'avoir initiée, avec patience et humour (parfois orange, Axel...), à la chirurgie vasculaire.

Au Docteur Hélène Blaise, co-interne joyeuse et de bonne humeur, parfois un peu naïve pour les choses de la vie... mais c'est une assistante pas comme les autres ! Avec toute mon affection Hélène.

Au Docteur Irène Morra, pour sa douceur, sa patience lors de mes premières vésicules et appendicectomies, son amitié, et sa bonne cuisine italienne... Beaucoup de plaisirs et de joies dans ta future vie lyonnaise Irène !

Aux Docteurs Olivier Risse, David Voirin et Simon Dupuy pour m'avoir appris les bases de la chirurgie digestive avec un style plaisant et très différent !

Au Docteur Pierre Delannoy, pour son paternalisme attachant à notre égard, et pour nous transmettre, en toute décontraction..., son incroyable expérience humaine et chirurgicale.

A mes compagnons d'internat, en particulier aux internes d'urologie



Marine, pour ton humour et tes surprises qui égaient le quotidien, ta joie de vivre et ta curiosité dans tous les domaines. C'est chouette d'avoir une amie et une co-interne comme toi ! Même si « vous, à Paris... ! ». Avec toute mon affection.

Gaëlle, pour ta bonne humeur, ta disponibilité et ton ouverture d'esprit. Avec la joie de continuer de faire ta connaissance et de travailler avec toi dans les années à venir !

Alexis et Valentin pour « testostéroniser », avec plaisir et entrain, notre petit groupe !

Aux internes de passage...

A Anne-Laure, Hélène, Camille, Stéphanie, Cédric, Sam, Majed, Romain, Charles, Olivier et les autres qui ont fait l'expérience du bip 168 avec nous pendant quelques mois... Bonne continuation à toutes et à tous.

Et les illustres autres...

Matthieu, Sébastien, Yohann et Albéric avec qui nous aimons partager quelques moments chaleureux autour de quelques bières...

A l'ensemble de l'équipe paramédicale des services de consultations et d'hospitalisation de chirurgie urologique et du bloc opératoire pour votre gentillesse et les bons moments passés ensemble ces cinq dernières années. Vous m'avez aidé dans ma formation et accompagné, tout au long de mon internat, avec patience, encouragements et bienveillance. En souvenir de nos communications nocturnes et des longues nuits passées ensemble... Merci à toutes et à tous !

Aux secrétaires du service, avec une mention spéciale à Madeleine, Eric et Marianne qui ont brassé des dizaines de lourds dossiers des archives pour ce travail ; ainsi qu'à Sybille pour sa gentillesse et pour son aide dans ma lutte avec les enveloppes... Laëtitia, pour sa bonne humeur et son ravitaillement régulier en papier et en bonbons...

Je remercie pour leur présence et pour leur participation :

Danièle Beffy (Laboratoire Astra Zeneca)

Chantale Kaiser et Nathalie Bedouet (Laboratoire Pfizer)

Jean-Paul Misslin (Laboratoire Astellas)

Regis Plantefevre (Laboratoire Takeda)

Isabelle Rainero (Laboratoire Ipsen)

Nadine Saunier, Jean-Michel Durif et Christian Vullierme (Laboratoire Sanofi-Aventis)

Alain Vonstein (Laboratoire Nycomed)

RESUME

Introduction : En 2009, la curiethérapie trans-périnéale par implantation permanente de grains d'iode ¹²⁵ s'impose comme une alternative à la chirurgie pour les cancers de prostate localisés à bas risque. Ce traitement a été mis en place, au CHU de Grenoble, en 2001, en regroupant autour de la technique les équipes de radiothérapie (Pr Bolla) et de chirurgie (Pr Descotes). L'objectif était d'offrir aux patients, dans une perspective pluridisciplinaire, une alternative de choix à côté de la prostatectomie et de la radiothérapie de conformation.

Matériel et Méthodes : Avec 36 mois de recul moyen [6-60], nous analysons nos résultats de manière prospective pour 122 patients traités par curiethérapie. Parallèlement nous avons évalué, de manière rétrospective une cohorte, contemporaine, de 143 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie. Le recul moyen est de 34 mois [1-93] . Les patients traités par chirurgie sont plus jeunes (62,8 versus 66,3 ans), avec plus de patients de pronostic intermédiaire selon d'Amico (32,8% versus 16,4%).

Résultats : La survie sans récurrence biochimique à 5 ans pour la curiethérapie est de 88%; 78% pour la chirurgie (88% pour les bons pronostics). Nous détaillons les modalités d'évaluation et de traitement des sept patients en récurrence biochimique après curiethérapie. Une toxicité aiguë et tardive de grade 3, selon la classification du NCI, est relevée après curiethérapie (rétention urinaire). Il y a 1,6% de ré-intervention et 28,5% de transfusions dans le groupe chirurgie. La durée d'hospitalisation est plus longue (10 versus 2 jours). 22% des cancers opérés étaient des pT3 ; 9% de marges chirurgicales étaient positives de façon extensive; 2,7% des patients étaient métastatiques au niveau iliaque externe. La médiane de score IPSS après curiethérapie double initialement mais revient proche des valeurs préimplantatoires après 24 mois. La qualité de vie après curiethérapie évaluée par les questionnaires de l'EORTC QLQ C30 et PR25 ne varie pas de façon significative au cours du temps. Pour la sexualité, la qualité des érections diminue avec le temps. Pour la chirurgie, à un an postopératoire, 2% d'incontinence urinaire majeure persiste, 7% des patients présentent une incontinence urinaire modérée. 18% des patients ont des érections spontanées 1 an après chirurgie ; 20% peuvent avoir des rapports sexuels avec un traitement oral et 30% grâce à des injections intra-caverneuses.

Conclusion : Cette évaluation des pratiques quotidiennes de notre centre, montre, malgré de nombreux biais, des résultats comparables à ceux de la littérature, en terme de survie sans récurrence biochimique et de morbidité des techniques. Les perspectives d'évolution se tournent vers la robotique et la fusion d'image IRM et échographique (robot porte caméra en cœlioscopie et recherche de transfert, robotisation de l'implantation en curiethérapie) pour améliorer continuellement la prise en charge multidisciplinaire de nos patients.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	11
1. PATIENTS et METHODES	13
1.1. Cohorte de Curiethérapie.....	13
1.2. Technique de Curiethérapie.....	17
1.3. Cohorte de Chirurgie	22
1.4. Technique Chirurgicale	26
1.5. Caractéristiques cliniques des patients.....	28
1.6. Répartition des patients en groupes pronostiques.....	29
1.7. Méthodologie statistique	30
2. RESULTATS	31
2.1. Cohorte de Curiethérapie	31
2.1.1. Suites implantatoires.....	31
a) Suites implantatoires immédiates.....	31
b) Suites implantatoires 3 mois après curiethérapie	32
2.1.2. Résultats carcinologiques	33
a) Survie brute et survie sans récurrence biochimique.....	33
b) Analyse des patients en récurrence biochimique	35
c) Suivi biochimique des patients en récurrence	36
d) Modalités d'évaluation des patients en récurrence biochimique.....	37
e) Traitements de rattrapage des patients en récurrence biochimique.....	38
2.1.3. Résultats fonctionnels	40
a) Toxicité tardive selon les critères EORTC/RTOG	40
b) Evolution du score IPSS.....	41
c) Evolution de la qualité de vie génito-urinaire selon le modèle PR25 de l'EORTC et de la qualité de vie globale selon le questionnaire QLQ C30 de l'EORTC	42

2.2. Cohorte de Prostatectomie	47
2.2.1. Suites opératoires	47
a) Suites post-opératoires immédiates	47
b) Suites post-opératoires à moyen terme	47
2.2.2. Résultats carcinologiques	48
a) Résultats anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie	48
b) Résultats anatomopathologique des curages ganglionnaires iliaques externes	50
c) Conservation des bandelettes vasculo-nerveuses	51
d) Synthèse des résultats anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie	51
e) Survie brute et survie sans récurrence biochimique.....	52
2.2.3. Résultats fonctionnels	54
a) Continence.....	54
b) Dysfonction érectile	55
c) Qualité de vie.....	55
3. DISCUSSION	57
4. PERSPECTIVES D'EVOLUTION	60
CONCLUSION.....	61
ANNEXES.....	63
Annexe 1 : Curiethérapie du cancer de la prostate par implants permanents d'iode 125.....	63
Annexe 2 : Questionnaire EORTC QLQ-C30 10	67
Annexe 3 : Questionnaire QLQ-PR 25	70
Annexe 4 : Score IPSS (International Prostate Score Symptom) et Qualité de vie	72
Annexe 5 : Classification TNM-UICC 2002 cancer de la prostate.....	73
BIBLIOGRAPHIE	74

INTRODUCTION

Le cancer de prostate est un problème majeur de santé publique. En Europe, 2,6 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année ¹. Le dépistage systématique par dosage du PSA et toucher rectal annuel chez les hommes de 50 à 75 ans réduit la mortalité spécifique par cancer de prostate de 20% ². Ainsi des cancers localisés sont et seront de plus en plus diagnostiqués chez une population jeune.

En 2009, la curiethérapie par implantation permanente de grains d'iode¹²⁵ s'impose comme une alternative à la chirurgie, ou à la radiothérapie externe conformationnelle, pour le traitement des cancers de prostate localisés à bas risque¹.

Avec plus de 20 ans d'expérience pour les premières équipes nord-américaines et plus de 10 ans en France, les taux de survie après curiethérapie sont comparables aux autres alternatives thérapeutiques³. Plus de 1500 patients sont traités en France par implants prostatiques chaque année.³ Le choix de l'indication se porte de manière pluridisciplinaire, après information éclairée du patient, en prenant en compte les caractéristiques du cancer et les effets secondaires attendus pour chaque modalité thérapeutique.

A l'heure actuelle, chaque centre se doit, dans un objectif d'optimisation de la qualité des soins, d'évaluer ses pratiques.

La curiethérapie trans-périnéale en temps réel par implants permanents de grains d'iode¹²⁵ pour cancers localisés de la prostate, a été mise en place au CHU de Grenoble en 2001, suite au projet soumis par le Professeur Bolla -en partenariat avec le Service de Chirurgie Urologique et de Transplantation Rénale (Pr Rambaud, Pr Descotes)- auprès du Ministère de la Santé : ce projet s'inscrivait dans le cadre d'un soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses (STIC) obtenu auprès de Monsieur Edouard Couty de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins le 4/10/2000 ; d'un montant de 120 KF, il a permis l'achat des grains d'iode 125, auprès de la Société Bébig.

L'objectif était d'offrir aux patients, dans une perspective pluridisciplinaire, une alternative de choix à côté de la prostatectomie et de la radiothérapie de conformation tridimensionnelle, en regroupant autour de la technique un radiothérapeute (Pr Bolla) et un chirurgien (Pr Descotes), afin que l'un et l'autre s'approprient la technique de façon synchrone, avec la complicité du physicien ; en fait Jean-Yves Giraud et André Dusserre, radio-physiciens du service de Cancérologie-Radiothérapie ont toujours travaillé ensemble.

La première implantation a eu lieu le 13 juillet 2001 en présence du Professeur Nelson Stone, du Mount Sinai Hospital de New-York – Professeur d'Urologie et de Radiothérapie- qui nous a accompagné au cours de notre courbe d'apprentissage de 10 patients. L'appareil à ultra-sons, d'une valeur initiale de 400 KF nous a été fourni par la Société Bébig, qui au terme de 4 ans a fait don de l'appareil au CHU. Lorsque la subvention a été épuisée, l'achat des grains d'iode a pu être pris en charge pendant 2 ans par une subvention de la DRC ; au-delà, la CPAM assurait le remboursement. La radioprotection du personnel soignant et des malades est décrite dans l'annexe 1.

Le suivi a été prospectif avec masque de saisie, utilisant pour la toxicité aigue et tardive la nomenclature RTOG/EORTC et pour la qualité de vie le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC ainsi que le module PR-25 ; la technicienne de recherche clinique a été Mara Conil jusqu'au 3 septembre 2007 puis Florence Jover, financées toutes deux sur des crédits de recherche du Pr Bolla.

La présente étude s'attache à évaluer les résultats carcinologiques et fonctionnels du traitement du cancer de la prostate localisé à bas risque par curiethérapie en les comparant à une cohorte contemporaine de patients traités par chirurgie de juillet 2001 à décembre 2007, pour cancer de prostate localisé de pronostic bon ou intermédiaire selon d'Amico⁴. Nous comparons ensuite ces résultats à ceux de la littérature, puis analysons nos échecs dans le but d'améliorer la prise en charge de nos futurs patients et confrontons la morbidité des deux techniques.

Enfin, nous abordons les projets d'avenir dans lesquels les équipes Grenobloises de robotique et d'imagerie sont pionnières.

1. PATIENTS et METHODES

De juillet 2001 à décembre 2007, la cohorte prospective de curiethérapie était composée de 122 patients provenant des Services d'Urologie (Pr Rambeaud) et de Cancérologie-Radiothérapie (Pr Bolla).

Sur la même période, 273 patients ont été étudiés rétrospectivement pour la cohorte de chirurgie. Finalement 143 patients ont été retenus dans l'étude.

1.1. Cohorte de Curiothérapie

Du 13 juillet 2001 au 31 décembre 2007, 122 patients ont eu une curiethérapie trans-périnéale par implants permanents d'iode¹²⁵ avec dosimétrie en temps réel pour cancer localisé de la prostate de bon pronostic.

Les dossiers étaient discutés en réunion de concertation multidisciplinaire d'urologie de la Fédération de cancérologie du CHU puis du Centre de Coordination en Cancérologie (3C). Le choix thérapeutique était exprimé par le patient après information éclairée sur les différentes options thérapeutiques possibles, les effets secondaires et la morbidité potentielle de chaque option.

Les patients répondaient aux critères d'inclusion des cancers localisés de bas risque⁴, selon les recommandations de l'EAU^{3, 5}, de l'ASTRO⁵, de l'EORTC⁵ – critères conformes à ceux publiés dans le journal officiel de la république française :

- Adénocarcinome de prostate histologiquement prouvé avec réalisation d'au moins six biopsies écho guidées (3 dans chaque lobe),
- Age inférieur à 75 ans,
- Etat général conservé avec statut de performance OMS inférieur ou égal à deux,
- Stade cT1b-c, T2a N0 M0 (UICC 2002, cf. Annexe 5),
- Score de Gleason inférieur ou égal à six,
- PSA égal ou inférieur à 10 ng/ml,
- Absence d'irradiation pelvienne antérieure
- Volume prostatique inférieur à 60 cm³ déterminé par échographie endo-rectale
- Anesthésie générale ou rachianesthésie
- Pas de REU antérieure
- Choix multi disciplinaire de l'indication
- Consentement éclairé du patient (formulaire d'information)

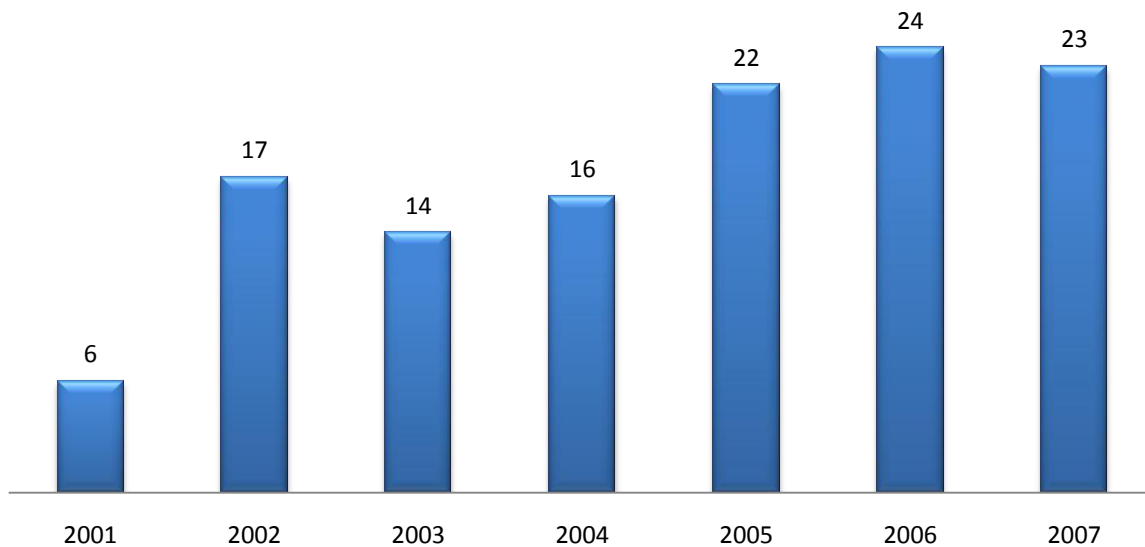


Fig. 1 : nombre de patients traités par année (n=122)

L'âge moyen de la population était de 55 ans [51 – 80 ans]. Aucun patient n'avait 50 ans ou moins ; 36 % avaient entre 51 et 70 ans et 64% de la population avait plus de 70 ans (Fig. 2).

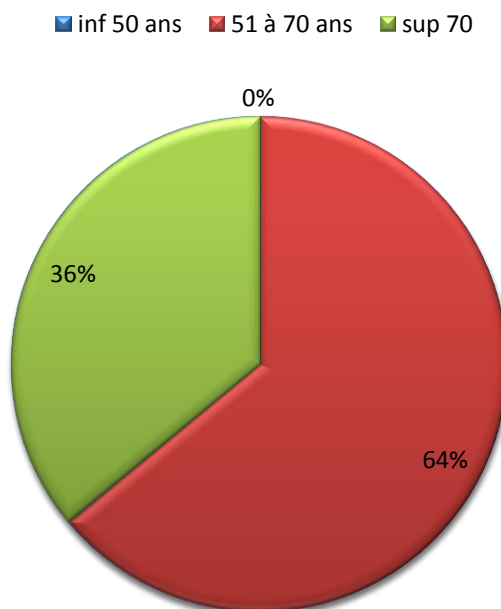


Fig. 2: Répartition de l'âge de la population au diagnostic

Les stades cliniques, selon la classification TNM 2002, étaient majoritairement des cancers non palpés : 85% de T1c. Les T2 représentaient 15% de la population (Fig.3).

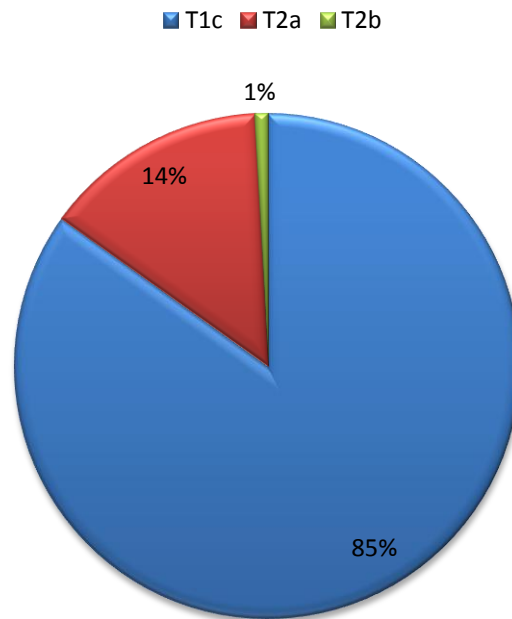


Fig. 3 : Répartition du stade clinique selon la classification TNM-UICC 2002 au diagnostic

La concentration sérique moyenne des taux de PSA au diagnostic était de 7.13 ng/ml [0.9 – 24]. 4,8% des patients avaient un taux de PSA inférieur à 4 ng/mL ; 82,5% étaient entre 4 et 10 ng/mL ; 12,7% supérieur ou égal à 10 ng/mL (Fig.4).

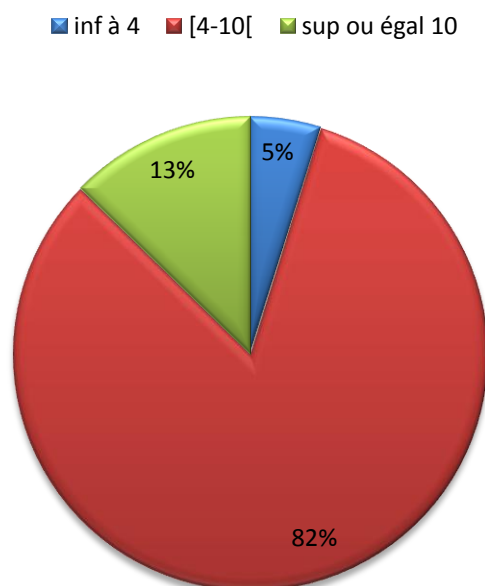


Fig. 4 : Répartition des patients selon leur taux de PSA au diagnostic

Le score histo-pronostic de Gleason des ponctions biopsies de prostate était majoritairement 3+3 (78,7%) ; 7% des patients étaient porteurs d'un score 3+4.

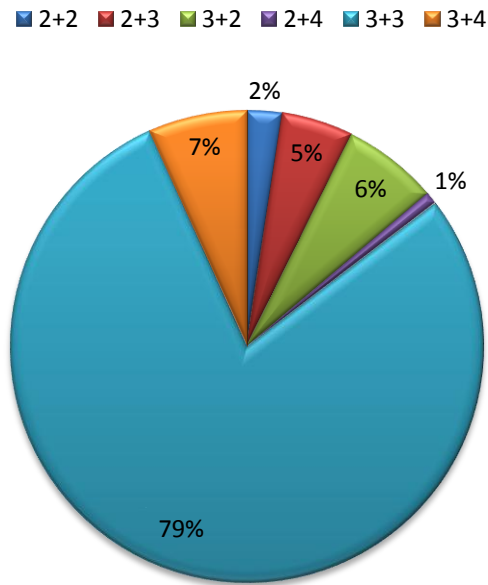


Fig. 5 : Répartition des patients selon leur score de Gleason au diagnostic

1.2. Technique de Curiethérapie

L'équipe de curiethérapie prostatique comprend un urologue (Pr J.-L. Descotes), un radiothérapeute (Pr M. Bolla) et deux radio-physiciens (J.-Y Giraud et A. Dusserre). Une attachée de recherche clinique (C. Mara puis F. Bois Jover) rentre les données de façon prospective.

Une étude volumétrique échographique est réalisée par l'urologue en consultation, sans anesthésie, en décubitus dorsal. Le nombre de grains à implanter est commandé en fonction du volume prostatique, une semaine avant l'intervention, par le radiothérapeute en fonction des valeurs fournies par l'urologue. Les grains sont réceptionnés par les physiciens du service de radiothérapie et déposés à la gamma thèque.

L'implantation a lieu au bloc opératoire d'urologie. La durée d'hospitalisation est de 48 heures. Le patient est hospitalisé dans le service d'urologie la veille au soir, il passe dans le secteur protégé de curiethérapie après l'intervention et sort le lendemain après midi (cf. Annexe 1).

Avant l'implantation, on s'assure que le patient a arrêté ses anticoagulants et/ou ses antiagrégants plaquettaires 10 jours avant l'intervention, avec un relais (selon les indications) par héparine de bas poids moléculaire. Préparation du patient par un lavement la veille et le matin de l'intervention. Antibio prophylaxie systématique (quinolones en l'absence d'allergie) débutée le matin de l'intervention et poursuivie pendant 5 jours. L'intervention se déroule sous anesthésie générale.

La sonde d'échographie endo-rectale (Fig. 6) est introduite dans le rectum avec un angle d'au moins 10° par rapport à l'horizontale et est fixée sur un support qui l'immobilise et permet une mobilisation antéropostérieure de la sonde de 5 mm en 5 mm. La sonde endo-rectale permet la visualisation directe de la position des aiguilles par rapport à la prostate et aux coordonnées de la grille périméale qui sont reproduites sur l'écran. Les aiguilles sont introduites ensuite à travers la grille périméale (Fig. 7a,b).

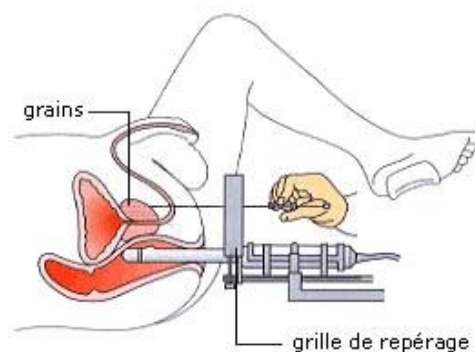


Fig. 6 : coupe sagittale, position de la sonde endo-rectale



Fig. 7a: grille périnéale



Fig. 7b: implantation des aiguilles en cours

Les coupes échographiques transversales espacées de 5mm en 5mm sont réalisées de la base à l'apex prostatique. Cette segmentation commence 5 mm en dessus de la base et se termine 5mm en dessous de l'apex. Les images enregistrées sont transférées sur la console de dosimétrie : sur chaque coupe sont dessinés les contours de la prostate, la face antérieure du rectum, l'urètre et la vessie.

Le physicien entre alors ces paramètres sur le système de calcul de dose. La longueur moyenne de la prostate est déterminée sur une coupe sagittale. Le volume cible planifié comprend la prostate et une marge de 3 à 5 mm autour d'elle notamment au niveau de la base et de l'apex.

En reprenant les grands principes de la méthode « ProSeed »^{6, 7}, l'implantation se fait sans planification préalable, en suivant des règles géométriques précises en fonction des dimensions de la prostate mesurées par échographie, au moment même de l'implantation. Le calcul de dose est fait au fur et à mesure, en temps réel, avec un logiciel qui permet d'adapter la position des aiguilles et des grains en fonction de l'aspect des courbes isodoses (Fig.8).



Fig. 8 : Courbes d'isodoses (rose), contour prostatique (vert), contour rectal (bleu)

Un plan d'implantation est donné à l'issue de cette volumétrie précisant la situation des implants dans la glande prostatique, le nombre d'aiguilles vectrices nécessaires avec les coordonnées orthonormées et le nombre d'implants par aiguille. Les aiguilles périphériques sont implantées en premier de l'apex vers la base, autour de la circonférence prostatique dans le sens des aiguilles d'une montre, 5mm environ sous la capsule.

Une série d'images échographiques est acquise avec les aiguilles en place. Le volume prostatique, l'urètre et le rectum sont définis (Fig. 8). Les images sont transférées sur la console dosimétrique. La position des aiguilles est éventuellement corrigée d'après la dosimétrie pour tenir compte de la réalité d'implantation.

L'infirmière donne un barillet de grains au radiothérapeute, qui vérifie le nombre de grains et fixe le barillet sur l'applicateur de Mick. Le radiothérapeute fixe ensuite l'applicateur sur l'aiguille et implante chaque grain de la base vers l'apex, selon l'implantation visualisée sur l'ordinateur portable, armant chaque fois l'applicateur et donnant chaque fois les coordonnées du grain relevées par le physicien et l'infirmière; pour chaque ligne, l'apex est matérialisé par une flèche sous contrôle échographique.

Une fiche de traitement est établie au bloc opératoire sur laquelle l'ensemble des grains est répertorié selon l'emplacement. La dose délivrée est de 160 Gy sur l'isodose de référence 90% qui circonscrit le volume cible prévisionnel. L'urètre et le rectum sont des organes critiques. Au moins 35% du volume de l'urètre devra recevoir une dose inférieure à 240 Gy. Pour le rectum, on ne devra pas délivrer une dose supérieure à 160 Gy sur plus de 1.3 cm³ de volume rectal. Une fiche de dosimétrie est établie de manière à assurer le suivi de la procédure d'implantation.

A l'issue de l'implantation, un contrôle scopique (Fig. 9) est effectué pour vérifier l'homogénéité de l'implantation, et s'assurer de l'absence de grain(s) dans la vessie. Si des grains sont retrouvés dans la vessie, leur ablation est effectuée par cystoscopie.



Fig. 9 : contrôle radiographique de l'homogénéité de l'implantation en fin d'intervention

Après la salle de réveil, le patient est accueilli dans le secteur protégé de curiethérapie. La sortie est programmée le lendemain après ablation du cathéter trans-urétral. Il est remis au patient un document sur les procédures de radio protection à observer et une ordonnance d'alpha-bloquants à prendre pendant les 2 mois qui suivent l'implantation.

Les symptômes mictionnels (brûlures, dysurie ...) se manifestent une dizaine de jours après l'implantation et durent environ 6 semaines. En cas de douleur prolongée, un traitement antalgique est prescrit.

L'évaluation du résultat dosimétrique est réalisée environ un mois après la curiethérapie, et cela afin de prendre en compte l'œdème lié à l'implantation et le délai nécessaire à sa résorption. Cette dosimétrie post curiethérapie permet ainsi de vérifier la dose réellement délivrée à la prostate. Elle est réalisée sur des clichés de scanner de la prostate (Fig.10). Après identification des sources dans la prostate, la distribution des doses est calculée avec superposition des courbes isodoses sur chaque image du scanner, ce qui permet d'obtenir une analyse détaillée de la distribution de dose par rapport au volume prostatique.

La dosimétrie post-implantation basée sur les données du scanner peut permettre de prédire quels sont les patients ayant un risque élevé de morbidité. La diminution de la morbidité à long-terme est significative si la dose au centre de l'urètre reste au-dessous de 240 Gy et celle à la surface du rectum au-dessous de 100 Gy⁷.

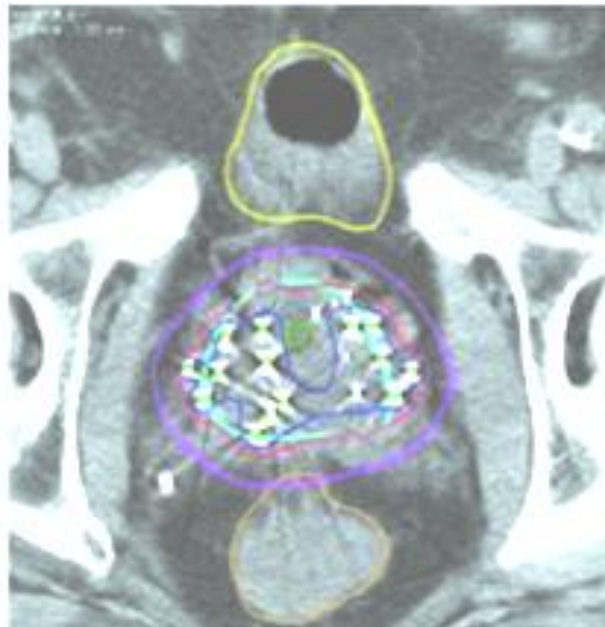


Fig. 10 : Contrôle de l'implantation des grains sur coupes transversales scanner un mois post-implantation

Sur cette analyse sont contrôlés les paramètres dosimétriques en rapport avec l'irradiation de la prostate (D90, V100, V150), de l'urètre (Dmax), et du rectum (Vr100). En cas de sous dosage significatif de la prostate, un complément d'irradiation soit lors d'une nouvelle implantation, soit par une radiothérapie externe pourrait être proposé.

La surveillance est assurée par une consultation à 1, 3, 12 mois après l'implantation puis 2 fois par an jusqu'à la 5^{ème} année, puis annuellement au-delà.

Chaque consultation comporte:

- un toucher rectal,
- une prise de sang pour le dosage des PSA,
- l'appréciation du confort mictionnel par le questionnaire IPSS (Annexe 4),
- de la toxicité aigue à 1 mois par le questionnaire Common Toxicity Criteria du NCI (Version 02),
- de la toxicité tardive selon les critères EORTC/RTOG,
- de la qualité de vie par le questionnaire générique QLQC-30 de l'EORTC (Annexe 2) et le questionnaire PR-25 de l'EORTC (Annexe 3) (jusqu'en mars 2004)

Des biopsies prostatiques, une scintigraphie osseuse et un scanner abdomino-pelvien pouvaient être effectués en cas de suspicion de progression biologique ou clinique.

1.3. Cohorte de Chirurgie

Du 13 septembre 2001 au 31 décembre 2007, au CHU de Grenoble, 246 patients ont bénéficié d'une prostatectomie radicale pour cancer localisé de la prostate.

Le choix thérapeutique était exprimé par le patient après information éclairée sur les différentes options thérapeutiques possibles dans son cas, les effets secondaires attendus de chaque traitement.

Afin d'obtenir la population la plus comparable possible à la curiethérapie, nous avons sélectionné rétrospectivement ces patients sur les mêmes critères pré-thérapeutiques que la curiethérapie prostatique. Ainsi, 33 ont été exclus car leur cancer de prostate était de mauvais pronostic selon d'Amico⁴. 4 ont été exclus du fait de la non évaluation possible du score de Gleason sur leurs ponctions biopsies de prostate (un seul micro-foyer/12 carottes biopsiques).

Les critères d'éligibilité étaient :

- Patient porteur d'un cancer de la prostate histologiquement prouvé avec réalisation d'au moins 6 biopsies écho guidées,
- Age inférieur ou égal à 75 ans
- Stades cT1c, cT2a, cT2b, cT2c N0 M0 (UICC 2002 cf. Annexe 5)
- Score de Gleason inférieur ou égal à 7 (3+4) (Gleason 4 majoritaire exclu)
- PSA au diagnostic inférieur à 15 ng/mL
- Absence d'irradiation pelvienne antérieure
- Anesthésie générale
- Choix multidisciplinaire de l'indication
- Accord du patient

D'autre part, pour limiter les biais liés à de multiples opérateurs, d'expérience variable, nous n'avons gardé que les malades opérés par les deux opérateurs expérimentés (Professeurs Descotes et Rambeaud). 66 malades ont ainsi été exclus.

La cohorte de chirurgie regroupe au final 143 patients.

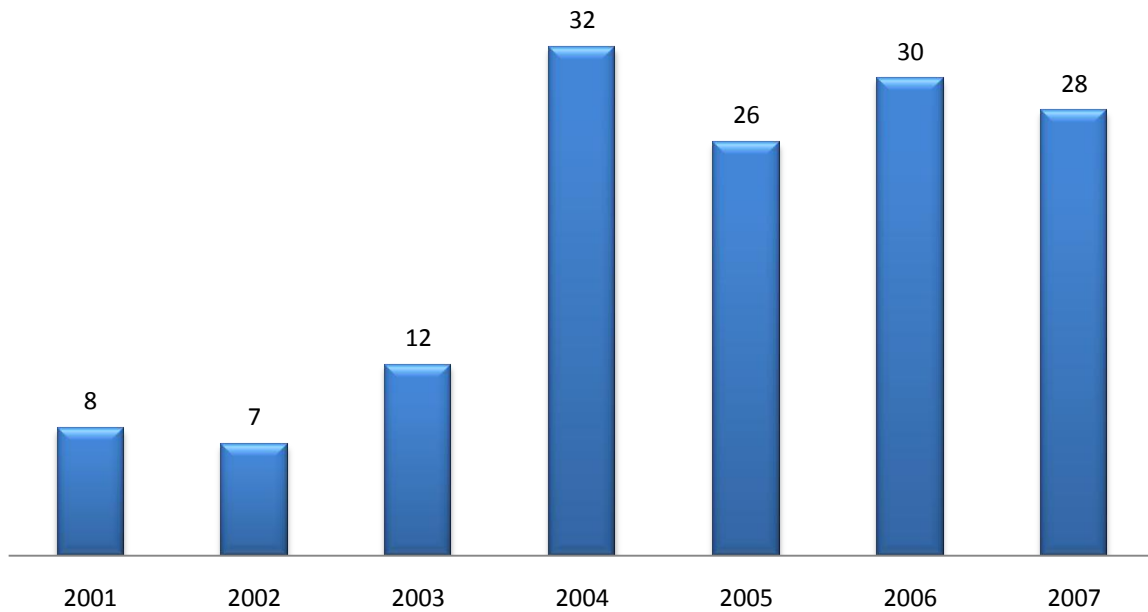


Fig. 11 : nombre de patients traités par année (n=143)

L'âge moyen de la population était de 62.8 ans [49 – 75 ans]. 3,4% des patients avaient 50 ans ou moins ; 85% avaient entre 51 et 70 ans et 11,5% de la population avait plus de 70 ans.

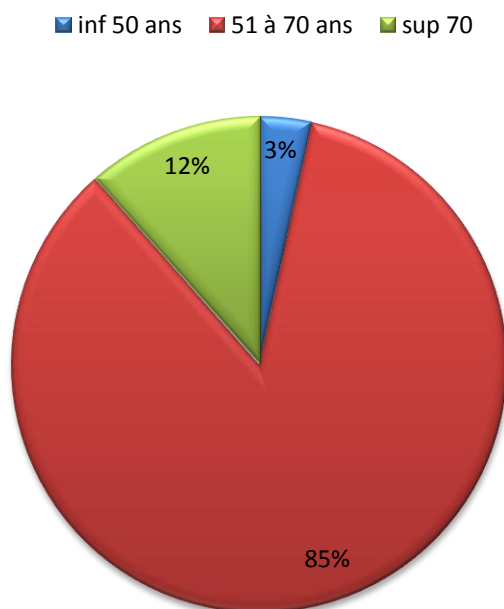


Fig. 12: Répartition de l'âge de la population au diagnostic

Les stades cliniques, selon la classification TNM-UICC 2002, étaient répartis en 70.7 % de T1c, 24.5% de T2a, 2.7% de T2b, 2% T2c.

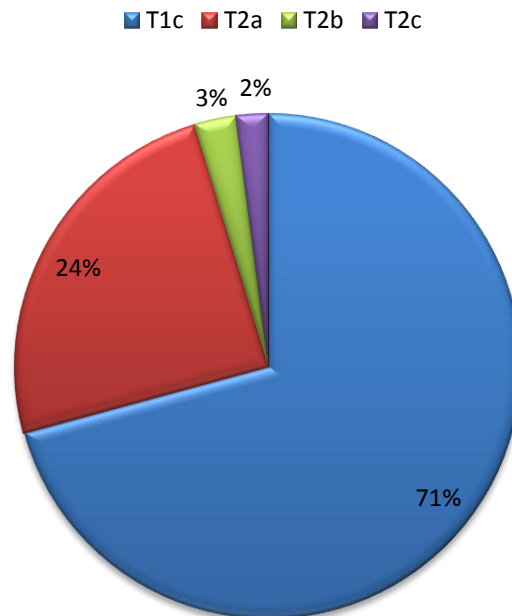


Fig. 13 : Répartition du stade clinique selon la classification TNM-UICC 2002 au diagnostic

La concentration sérique moyenne des PSA était de 6,55 ng/ml [0.75 – 15]. 10,2% des patients avaient un PSA inférieur à 4 ng/mL. Pour ces patients, des biopsies ont été réalisées car, dans environ 70% des cas, un nodule suspect était retrouvé au toucher rectal chez des patients jeunes. 76,9% avaient un taux de PSA entre 4 ng/mL et inférieur à 10 ng/mL ; 12,9% supérieur ou égal à 10 ng/mL.

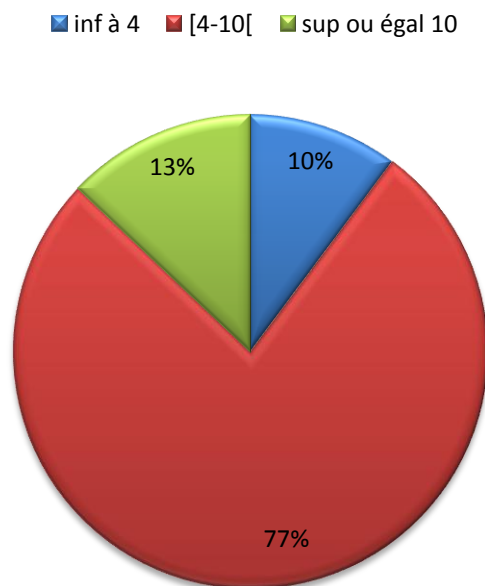


Fig. 14 : Répartition des patients selon leur taux de PSA au diagnostic

Le score de Gleason des biopsies de prostate était majoritairement (à 58.7%) du 3+3. Plus d'un quart des patients étaient porteurs d'un pronostic plus péjoratif avec 26.6% de 3+4. Pour mémoire, les 4+3 ont été exclus du fait d'un pronostic péjoratif. Donc seuls les « pronostics favorables » (selon les recommandations du CCAFU) au sein du groupe intermédiaire d'Amico⁴ ont été gardés.

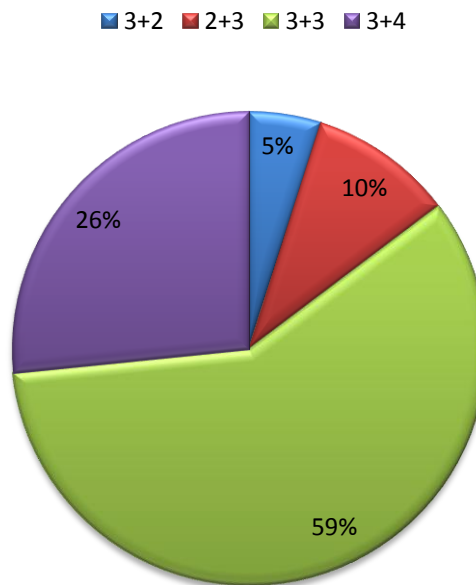


Fig. 15 : Répartition des patients selon leur score de Gleason au diagnostic

Le nombre de biopsies positives était, dans plus de la moitié des cas, supérieur à deux. 28% des patients n'avaient qu'une seule biopsie positive au diagnostic.

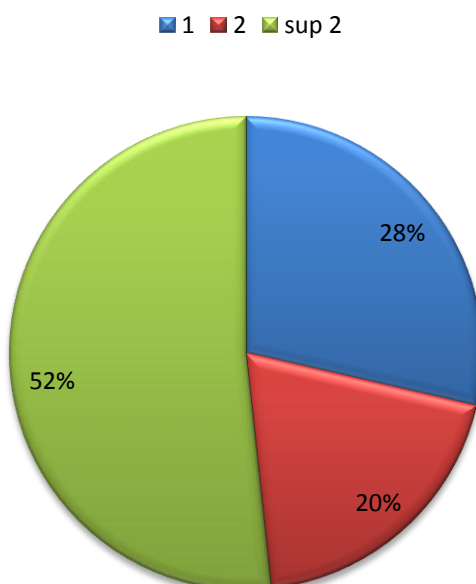


Fig. 16 : Répartition des patients selon leur nombre de ponctions biopsie de prostate porteuse d'adénocarcinome

1.4. Technique Chirurgicale

Les 143 patients ont été opérés sous anesthésie générale selon la technique rétro pubienne décrite par Walch⁸ en 1994.

Les patients ont bénéficié d'un curage ilio-obturateur simple (iliaque externe) si des critères de pronostics péjoratifs étaient présents à la découverte de la maladie, avec une probabilité d'envahissement ganglionnaire supérieure à 1% selon les nomogrammes de Katan⁹, ou selon l'expertise du chirurgien.

Une conservation vasculo-nerveuse uni ou bilatérale (Fig. 17) était à l'appréciation du chirurgien selon le volume et la localisation tumorale.

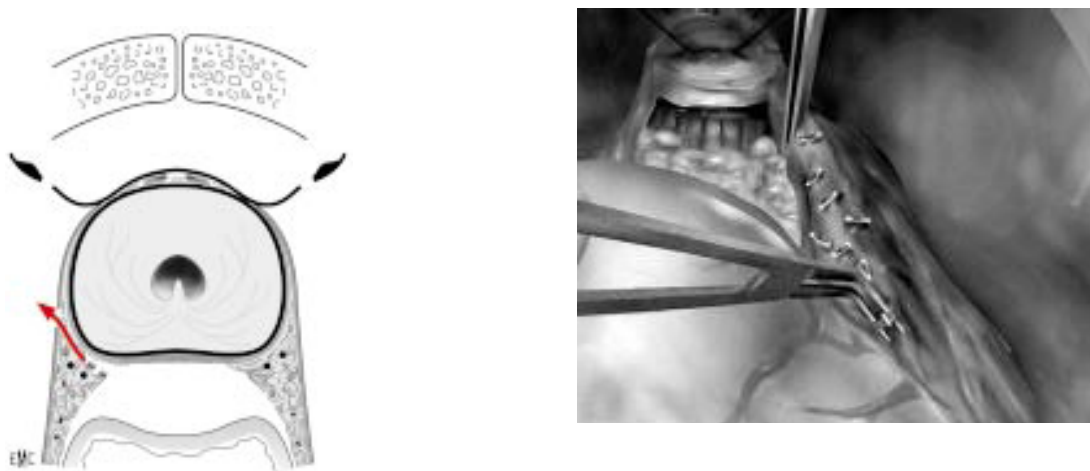


Fig. 17 : Dissection pour conservation vasculo-nerveuse (d'après l'EMC)

Le col vésical a été conservé chaque fois que possible. L'anastomose à points séparés était protégée par une sonde de Foley pendant 7 à 10 jours.

La durée d'hospitalisation, les éventuelles complications postopératoires (transfusion, reprise chirurgicale...) ont été notées.

Une thrombo-prophylaxie était prescrite aux patients pour les 4 à 6 semaines post opératoires, selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR).

Les résultats anatomopathologiques étaient expliqués au patient à la consultation postopératoire un mois après le geste. Un premier dosage de PSA post-opératoire était alors relevé (6 semaines après la chirurgie). Des séances de rééducation périnéale ont été prescrites selon le statut mictionnel du patient.

La poursuite de la surveillance était réalisée en consultation par le chirurgien. A 6 semaines, 9 mois et 1 an post-opératoire, le chirurgien notait dans le dossier médical : le taux de PSA, la continence et la fonction érectile selon les données de l'interrogatoire du patient.

Pour la continence, les patients ont été classés rétrospectivement, selon les données de l'interrogatoire, lors des consultations post-opératoires, en 3 groupes:

- « Bonne continence » : Pas de fuites, aucune garniture, patient non gêné dans la vie quotidienne.
- « Quelques fuites » : port d'une ou de deux garniture(s) par jour, souvent par sécurité, fuites en fin de journée ou lors de situations d'effort inhabituel ou prolongé.
- « Incontinence majeure » : perte de la quasi-totalité des urines avec nécessité de port d'un pénilex ou de changement très régulier des protections. Plainte majeure de la part du patient, retentissement sur la qualité de vie important.

Pour la fonction érectile, nous avons défini arbitrairement 2 groupes (qu'ils prennent ou non une aide médicamenteuse) :

- « Erections + » signifiant que le patient a des érections suffisantes pour permettre une pénétration
- « Pas d'érection » signifiant l'absence totale d'érection ou une rigidité incomplète n'autorisant pas de pénétration

Par ailleurs ont été relevés dans les dossiers le type de médication utilisée (aucune, traitement oral par inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 -IPDE5- ou injections intra caverneuses de prostaglandines -PG IC-)

A la fin de cette étude rétrospective, des questionnaires ont été envoyés aux patients afin de les interroger sur leur qualité de vie. Ainsi, fin décembre 2007, les 143 patients de la cohorte de chirurgie ont reçu les questionnaires de l'EORTC: QLQ-PR25 et IPSS à leur domicile (Annexes 2 à 4). Ces questionnaires ont été choisis car ce sont ceux validés par l'EORTC¹⁰ et ce sont les mêmes que les questionnaires ayant été utilisés en prospectif pour la cohorte de curiethérapie.

Il était également demandé aux patients de noter leur dernier PSA connu.

1.5. Caractéristiques cliniques des patients

	Curiethérapie (n=122)		Prostatectomie (n= 143)		p =
Age moyen	66.3 ans	[51-80]	62,8 ans	[49-75]	<0.001
- ; 50]	0%		3,4%		
[51 ; 70]	70%		85%		
]70 ; +	30%		11,6%		
PSA moyen	7,2 ng/mL	[0,9 - 24]	6,5 ng/mL	[0,75 – 15]	0.246
[0 ; 4[4.8%		10%		
[4 ; 10[82,5%		77%		
[10 ; +	12,7%		13%		
Stade TNM					0.003
cT1c	85%		71%		
cT2a	14%		24%		
cT2b ; cT2c	1%		5%		
Score de Gleason					0.001
2+2	2,4 %				
2+3 ou 3+2 ou 2+4	12,3%		14,7%		
3+3	78,7%		58,7%		
3+4	6,7%		26,6%		

Tab. I : Caractéristiques des patients à l'inclusion

1.6. Répartition des patients en groupes pronostics à l'inclusion

Nous avons regroupé les patients en groupes pronostics selon d'Amico ⁴:

- **Bon pronostic** (stades T1, T2a-b et PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6), regroupant la majorité des patients

- **Pronostic intermédiaire** (stades T1, T2a-b, PSA > 10 ng/ml **OU** score de Gleason > 6)

Et selon le CCAFU :

- pronostic intermédiaire favorable: PSA]10-15], Gleason 3+4
- pronostic intermédiaire défavorable: PSA > 15 ng/ml **OU** Gleason 4+3

- **Mauvais pronostic** (stades T1, T2a-b, PSA > 10 ng/ml **ET** score de Gleason > 6)

	Curiethérapie n = 122	Prostatectomie n = 143
Bon pronostic	102 (83.6%)	96 (67.1%)
Pronostic intermédiaire		
Favorable	20 (16.4%)	47 (32.8%)
Défavorable	0	0
Mauvais pronostic	0	0

Tab. II : Répartition des patients selon les groupes de pronostics

1.7. Méthodologie statistique

L'inclusion des patients pour cette étude prospective pour la curiethérapie et rétrospective pour la chirurgie, s'est étalée de juillet 2001 à décembre 2007. La date de point est fin décembre 2008.

Pour la cohorte de curiethérapie, le recul moyen est de 36 mois [6-60] et de 34,3 mois [1-93] pour la cohorte de chirurgie.

Des test de Chi-2 ont permis de comparer les deux populations.

Les courbes de survie spécifique brute ont été établies par un statisticien (Mr M. Colonna) pour les 2 cohortes selon la Méthode de Kaplan Meier avec une comparaison par test du log-rank.

Il n'y a aucun décès spécifique du cancer de la prostate (les patients inclus avaient tous des cancers localisés de bon pronostic, et aucun décès spécifique n'est à déplorer avec un faible recul).

Les courbes de survie sans récurrence biochimique ont été établies selon la même méthode.

La récurrence biochimique pour la curiethérapie a été définie, selon les critères de Phoenix, par un PSA devenant supérieur au nadir +2.

Pour la chirurgie, le critère de récurrence biochimique pris était un PSA post-opératoire supérieur à 0.2 ng/mL.

2. RESULTATS

Nous analysons d'abord les résultats de la cohorte de curiethérapie en terme de suites immédiates, toxicité aigue, puis les résultats carcinologiques (survie brute et survie sans récurrence biochimique) et évaluons enfin les résultats fonctionnels avec la toxicité à long terme.

Pour la cohorte de prostatectomie, nous reprenons les suites opératoires immédiates, puis les résultats carcinologiques (analyse des résultats anatomo-pathologiques, survie brute et survie sans récurrence biochimique). Enfin, nous apprécions les résultats fonctionnels en terme de continence et de dysfonction érectile.

Les caractéristiques cliniques et histo-pathologiques des populations sont comparables en nombre : 122 patients traités par curiethérapie et 143 par prostatectomie (cf. Tab. I).

Les patients traités par chirurgie sont plus âgés (cf. Tab I) que ceux traités par curiethérapie : 62,8 ans et 55 ans ($p < 0.01$), avec des cancers de moins bon pronostic : respectivement 24% et 14% de T2a ($p = 0.003$) et 26.6% et 6.7% de score de Gleason 3+4 ($p = 0.001$). En revanche, il n'y a pas de différence statistique pour la valeur du PSA au diagnostic (6,5 ng/mL pour la chirurgie ; 7,2 ng/mL pour la curiethérapie).

Si l'on reprend la répartition en groupe histo-pronostic selon d'Amico : la population traitée par chirurgie a un pronostic significativement plus défavorable (32,8% de groupe intermédiaire pour la chirurgie contre 16,4% pour la curiethérapie) (cf. Tab. II).

2.1. Cohorte de Curiothérapie

Pour la cohorte de curiethérapie, le recul moyen est de 36 mois [6-60].

2.1.1. Suites implantatoires

La durée d'hospitalisation est de 2 jours (entrée dans le service la veille au soir, sortie le lendemain de l'intervention).

a) Suites implantatoires immédiates

Le tableau III résume la toxicité aigüe vésicale selon la classification du National Cancer Institut à 1 mois après. On observe 2 à 4% de toxicité urinaire de grade 3 avec une rétention aigüe d'urine.

	Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
1 mois					
	No patients (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
spasme vésical	0	0	0	0	47(100)
dysurie	0	1(2.12)	5(10.6)	9(19.1)	32 (68.05)
fistule	0	0	0	0	47 (100)
hématurie	0	0	0	1(2.2)	46 (97.8)
incontinence	0	2(4.2)	2(4.2)	6 (12.7)	37(78.2)
obstruction urétrale	0	0	0	0	47 (100)
pollakiurie	0	1(2.12)	9(19.1)	6(12.7)	31(65.9)
Rétention urinaire	0	1(2.12)	0	2(4.2)	44 (93.6)

Tab. III : Toxicité aigue vésicale selon la classification du NCI à 1 mois post-implantation

b) Suites implantatoires 3 mois après la curiethérapie

Le tableau IV résume la toxicité aigue vésicale selon la classification du National Cancer Institut à 3 mois après l'implantation.

On observe une toxicité de grade 3 urinaire avec de 2 à 4% de gêne mictionnelle.

Un patient qui présentait une contre-indication à la curiethérapie lié au stade clinique, mais qui la désirait ardemment, a présenté une rétention urinaire ayant nécessité 4 mois de sondage après l'implantation. Ce patient a bénéficié, ensuite, d'une résection endo-urétrale de prostate : il n'y avait pas de tumeur résiduelle. Il n'a pas eu ensuite d'incontinence urinaire postopératoire. Son IPSS pré-thérapeutique était à 19/35 avec un débit noté comme « altéré » dans les courriers sans que l'on ait pu retrouver de valeur numérique à posteriori.

	Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
3 mois					
	No patients (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
Spasme vésical	0	0	0	0	47(100)
dysurie	0	1(2.12)	6(12.7)	14 (29.7)	26(55.3)
fistule	0	0	0	0	47 (100)
hématurie	0	1(2.12)	0	1(2.12)	45 (95.7)
incontinence	0	2(4.2)	1(2.12)	7 (14.8)	37 (78.7)
obstruction urétrale	0	1(2.12)	0	0	46 (97.3)
pollakiurie	0	2(4.2)	8 (17)	11 (23.4)	26 (55.3)
rétenion urinaire	0	1(2.12)	0	1(2.12)	45 (95.7)

Tab. IV : Toxicité aigue vésicale selon la classification du NCI à 3 mois post-implantation

2.1.2. Résultats carcinologiques

a) Survie brute et survie sans récurrence biochimique

Quatre patients sont décédés dans la cohorte de curiethérapie pendant la durée de l'étude, sans que ce décès soit imputable à leur cancer de prostate ou au traitement par curiethérapie. La courbe de survie brute est rapportée en figure 18. La survie brute à 5 ans post-curiethérapie est de 92%.

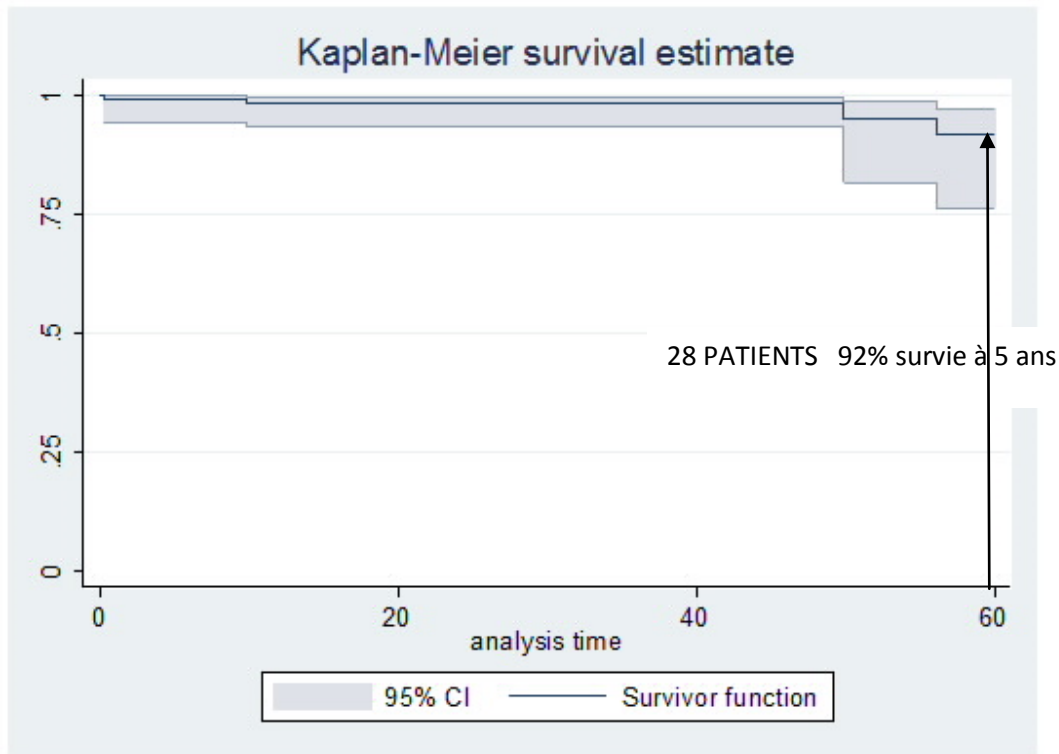


Fig. 18 : Survie brute à 5 ans

Pour la survie sans récurrence biochimique, nous avons 7 patients en récurrence selon les critères de Phoenix. Les courbes de survie sans récurrence biochimique (Fig. 19 et 20), retrouvent 88% de survie sans récurrence biochimique à 5 ans après implantation (18 patients).

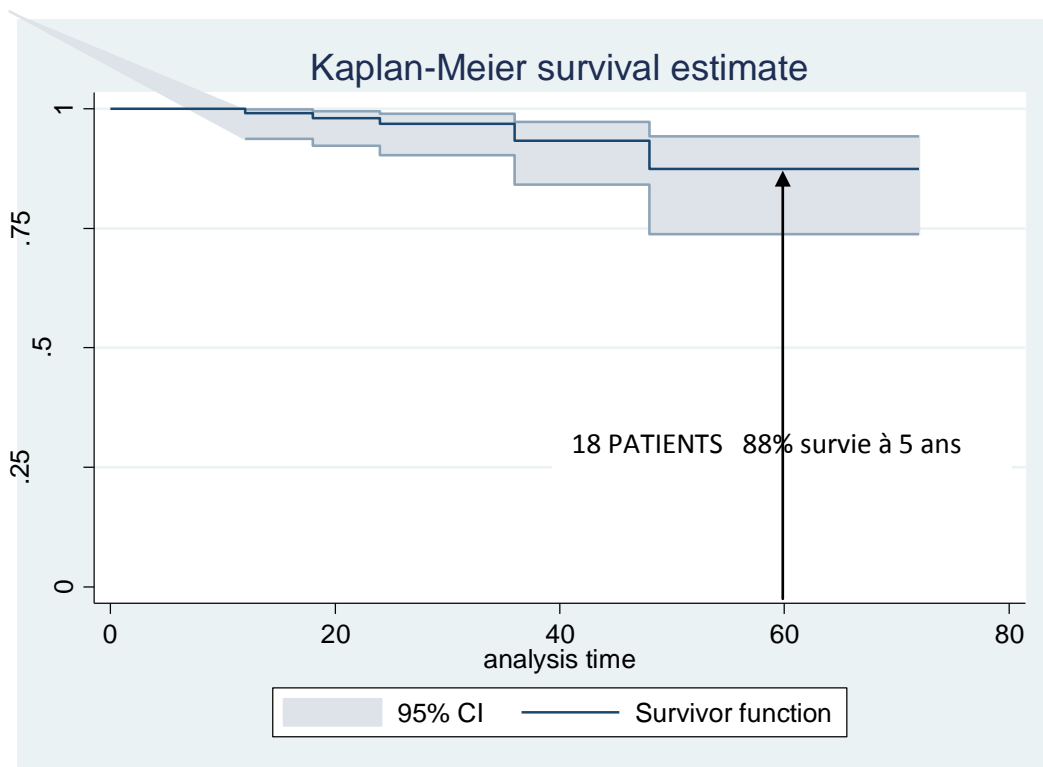


Fig. 19 : Survie sans récurrence biochimique à 5 ans

Si l'on sépare les groupes pronostics pour ces courbes de survie sans récurrence biochimique, il n'y a pas de différence statistiquement significative ($p=0.19$). Cependant, les effectifs sont trop faibles (3 patients dans le groupe des pronostics intermédiaires à 5 ans).

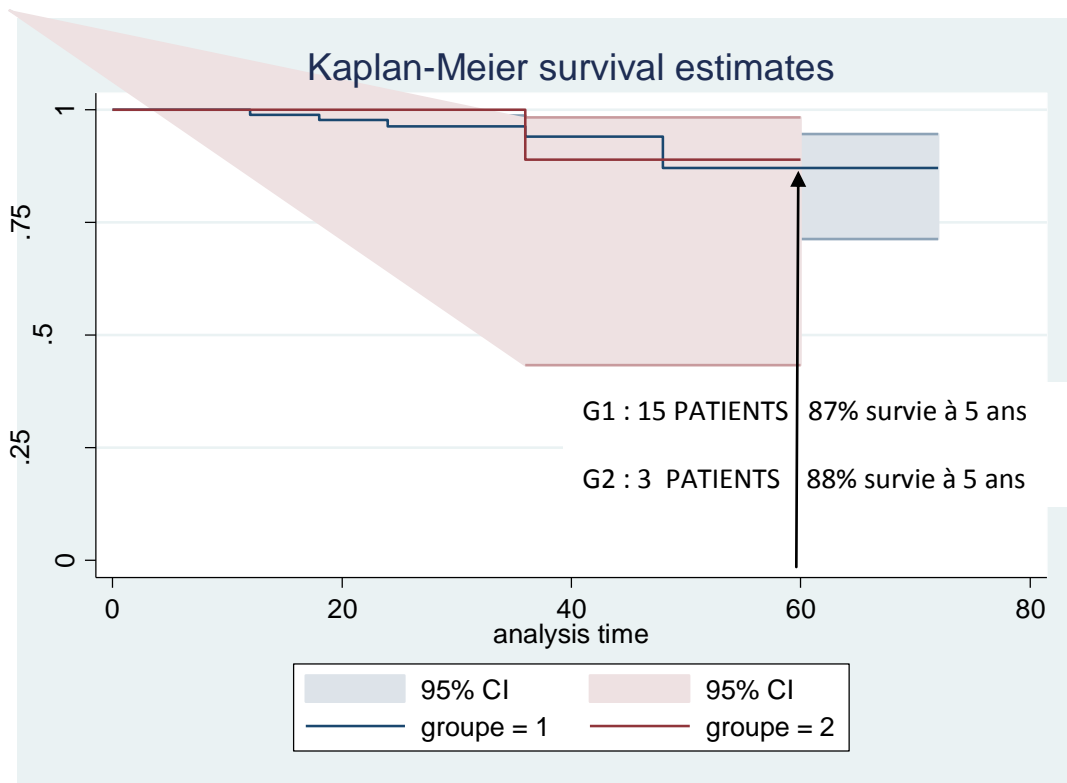


Fig. 20 : Survie sans rechute biochimique des groupes de bon pronostic (groupe1) et de pronostic intermédiaire selon d'Amico (groupe 2)

b) Analyse des patients en récurrence biochimique

Sept patients sur 122 (5,7%), ont présenté une récurrence biochimique avec un recul moyen de 36 mois. Un seul était de pronostic intermédiaire selon d'Amico (B46, avec un PSA à 14,1 ng/mL à l'inclusion), alors que les 6 autres répondaient aux critères d'inclusion recommandés par les sociétés savantes¹¹ avec peu de biopsies positives sur les PBP pré-thérapeutiques, sauf le patient B38 avec 3 biopsies envahies sur 6.

Il n'y a pas eu de relecture des lames de biopsies de prostate.

Le patient B46 a été sous-dosé en per et post-implantatoire ce qui explique la récurrence biochimique. Les autres patients ont une dosimétrie contrôlée (Pr. M. Bolla) qui n'explique pas la récurrence.

PATIENT	Caractéristiques au diagnostic						Dosimétrie per-implantatoire				Dosimétrie recalculée sur le scanner 1 mois post-implantation				
	Age	PSA pré	G1 PBP	G2 PBP	Stade clinique	Nombre de PBP positives	Volume Curie	Prostate D90	Urètre D30	Rectum D90	Prostate V100 (%)	Prostate D90	Urètre D30 (Gy)	Rectum D30 (Gy)	Volume
B26	71	8,3	2	3	T1c	2/6	27	159	205	52	71	109	45	35	
B38	70	5,7	3	3	T1c	3/6	23	172	197	40	*	*	*	*	
B46	64	14	2	3	T1c	2/16	45	107	115	47	59	91	33	59	
B69	54	5,3	3	3	T1c	2/12		172	177	52	83	143	nc	60	23
B96	65	4,9	3	3	T1c	1/12	41	172	175	38	87	149	nc	60	42
B99	72	7,3	3	2	T1c	1/12	52	164	172	nc	83	139	nc	61	48
B123	56	4,3	3	3	T2a	2/16	37	177	183	41,4	91	160	25	26	41

Tab.V : Caractéristiques des patients en récurrence biochimique. Comparaison des dosimétries per et post-implantatoire. (* Le patient B38 n'a pas eu de scanner dosimétrique 1 mois après l'implantation)

c) Suivi biochimique des patients en récurrence

Le tableau VI relève le suivi biochimique post curiethérapie pour ces 7 patients.

Le Nadir moyen obtenu pour ces patients est de 2 ng/mL avec des extrêmes de 0,4 à 4,6 ng/mL.

Ce Nadir est obtenu en moyenne 1,3 ans après la curiethérapie.

Le délai moyen entre le traitement initial et la récurrence biochimique est de 1,6 ans avec des extrêmes de 1 à 4 ans.

Deux de ces sept patients (B69 et B123) sont des échecs du traitement plus que des récurrences biochimiques car ils n'ont jamais négativé leur taux de PSA en dessous de 4 ng/mL.

PATIENT	Suivi du PSA (ng/mL)										Récidive biochimique		
	initial	3 mois	6 mois	1 an	18 mois	2 ans	2<ans<3	3 ans	4 ans	5 ans	PSA NADIR	DELAI NADIR (année)	DELAI RECIDIVE (années)
B26	8,3	2,3	0,8	0,8		0,8		1,7	3	246	0.8	2	4
B38	5,7			2,2		2,4		4,4	0,04	3	2.2	1	4
B46	14,1	2,2	0,6	0,4	0,5	0,6	1,5	4,3	4,5	5,1	0.4	1	3
B69	5,3		4,6			5,6		7,8	6,5		4.6	0.5	3
B96	4,9		1,5	3,2	6,1	4					1.5	0.5	1.5
B99	7,3		0,8	0,9	1	6,5	20,2	17			0.8	0.5	2
B123	4,3	5,4	4,5	6,8	14,5						4.5	0.5	1

Tab. VI : Suivi du PSA des patients en récidence biochimique

d) Modalités d'évaluation des patients en récidence biochimique

Cinq des sept patients (B26, B38, B46, B69, B123) ont bénéficié d'une ou plusieurs séries de ponctions biopsies de prostate lors de la récidence biochimique (PSA > PSA nadir +2, selon les critères de Phoenix) (Tab. VII).

Deux d'entre eux ont eu une récidence locale prouvée à l'anatomopathologie (B26 et B38) 4 et 3 ans respectivement après l'implantation. Cette récidence a également été mise en évidence à l'IRM.

Cinq ans et demi après l'implantation (1,5 ans après la récidence biochimique), le patient B26 a présenté des métastases hépatiques et rachidiennes de son cancer de prostate (cf. Tab. VII).

Un patient (B99) est actuellement en attente de ponction biopsie de prostate. Devant un PSA en baisse, il a été décidé, à sa demande, de poursuivre la surveillance biochimique simple pour le moment.

Patient	PBP	Délai (années)	IRM	Scintigraphie osseuse	TDM post CT
B26	+	4	récidive péri-vésiculaire et péri-rectale droite	multi-métastatique	métastases hépatiques et rachidiennes
B38	+	3			
B46	- (3)	3, 4 et 4,5	- (3)	-	
B69	- (2)	2 et 3	-	-	-
B96			-	-	
B99	prévues		- localement, mais adénomégalie iliaque interne gche de 2 cm	-	
B123	-	1,5		-	-

Tab. VII : Modalités d'évaluation des patients en récurrence biochimique (PBP + ou - : ponctions biopsies de prostate à la récurrence, positives ou négatives)

e) Traitements de rattrapage des patients en récurrence biochimique

- Le patient B26, dont la récurrence locale a été prouvée sur les ponctions biopsies de prostate, a immédiatement bénéficié d'un traitement par Ablatherm. Il a évolué sur un mode métastatique très rapidement hormono-résistant. Il est décédé début 2009 à 6 ans post-curiethérapie.
- Le patient B38 vit en Corse. Il n'a pas eu son scanner dosimétrique à un mois post implantation. Il a refusé un traitement par Ablatherm devant la morbidité potentielle de ce traitement. Il est actuellement suivi à Ajaccio. Il a bénéficié d'une hormonothérapie par analogues de la LH-RH pendant 1 an, bien supportée. Le PSA étant devenu indosable, l'hormonothérapie a été suspendue. Actuellement, il est en nouvelle évolution (3 ng/mL en avril 2009) sans aucun traitement.
- Le patient B46 dont 3 séries de biopsies sont négatives, est en surveillance active. Il est discuté un geste de résection endo-urétrale de prostate à visée anatomo-pathologique ou un curage iliaque externe selon l'évolution de son PSA.
- Le patient B69 dont 2 séries de biopsies sont négatives, est en surveillance active. Il est discuté un curage iliaque externe à visée anatomo-pathologique selon l'évolution du PSA.

- Le patient B96, n'a pas eu de biopsie. Ses bilans d'imagerie sont négatifs, il est en surveillance active 3 ans après sa curiethérapie.
- Pour le patient B99, une indication de curage iliaque étendu a été portée devant la visualisation d'une adénopathie iliaque interne gauche (2 cm) à l'IRM, 2 ans post-curithérapie (avec le reste du bilan d'extension négatif). Ce patient refuse actuellement le curage devant une baisse de ses PSA.
- Le patient (B123) est en cours de bilan, avec 12 biopsies de prostate randomisées négatives 18 mois après la curiethérapie, une scintigraphie osseuse et un scanner thoraco-abdomino-pelvien négatifs.

Patient	Radiothérapie externe	Ablatherm		Hormonothérapie		Chimiothérapie		Surveillance active		recul actuel
	délai	délai	délai	délai	délai	délai	délai	délai		
B26	non	oui	4	oui	4	Indication théorique de Taxotère	5			6
B38	non	non a refusé	3	oui	4	non				5,5
B46	non	non		non		non		Oui +/- REUP (histologiq.) ou curage	4	4,5
B69	non	non		non		non		oui +/- curage	3	3,5
B96	non	non		non		non		oui	2	3
B99	non	non		non		non		Curage programmé	2,5	2,5
B123										2

Tab. VIII : Modalité de rattrapage des patients en récurrence biochimique (délai par rapport à la curiethérapie en année ; recul actuel en année)

2.1.3. Résultats fonctionnels

a) Toxicité tardive selon les critères EORTC/RTOG (Tab. IX)

Les patients n'ont été inclus, en prospectif, pour les scores de qualité de vie et de toxicité que pendant la première période d'évaluation (jusqu'en mars 2004) soit 117/136 patients de l'étude. Les données n'ont plus ensuite été saisies devant les bons résultats observés sur les premiers patients.

	No patients (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
6 mois	Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
vessie	0	1 *(2.1)	0	4(8.5)	42 (89.3)
intestin	0	0	0	2(4.3)	45(95.7)
12 mois					
vessie	0	0	0	2(5.3)	36(94.7)
intestin	0	0	0	1 (6.9)	37(97.3)
18 mois					
vessie	0	0	0	0	29(100)
intestin	0	0	0	2 (6.9)	27(93.1)
24 mois					
vessie	0	0	1(4.3)	2(8.6)	20 (86.9)
intestin	0	0	0	1(4.4)	22(95.6)
30 mois					
vessie	0	0	0	0	15(100)
intestin	0	0	0	0	15(100)
3 ans					
vessie	0	0	1(12.5)	0	7(87.5)
intestin	0	0	0	0	8(100)

Tab. IX: Toxicité tardive selon les critères EORTC/RTOG (* un patient a nécessité le port d'une sonde vésicale pendant 4 mois et une REU de prostate non suivie d'incontinence)

b) Evolution du score IPSS

L'IPSS médian double après curiethérapie et se situe autour de 10 jusqu'au 6 mois post-implantation, puis baisse progressivement. A 3 ans, il diminue autour de 5 (valeurs préimplantatoires), mais de nombreux patients sont perdus de vue (cf. Tab. X et les fig. 21a et 21b).

IPSS/35	moyenne	médiane	minimum	maximum	nb valeurs
avant curie	5,68	4,00	0	29	44
1 mois après curie	10,68	9,00	0	33	47
3 mois après curie	13,65	13,00	1	33	47
6 mois après curie	11,62	10,00	0	35	46
12 mois après curie	10,75	8,50	0	32	36
18 mois après curie	10,14	7,50	1	30	28
24 mois après curie	9,33	6,00	1	30	24
30 mois après curie	11,57	8,00	2	28	14
3 ans après curie	11,33	4,50	0	31	6

Tab. X : Evolution du score IPSS post-implantatoire

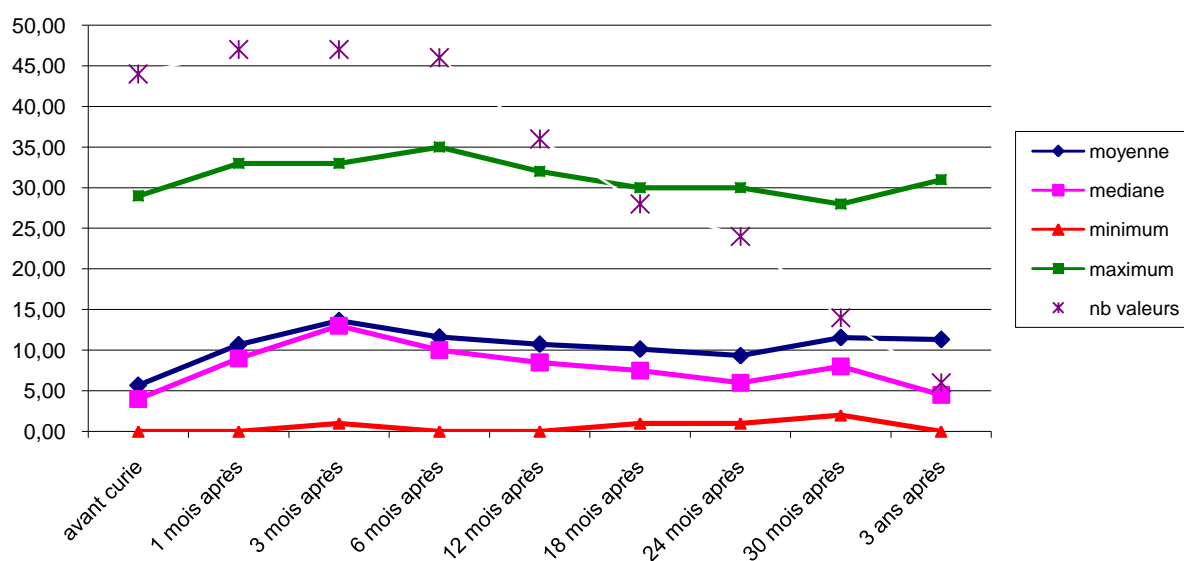


Fig. 21a : Evolution du score IPSS post-implantatoire

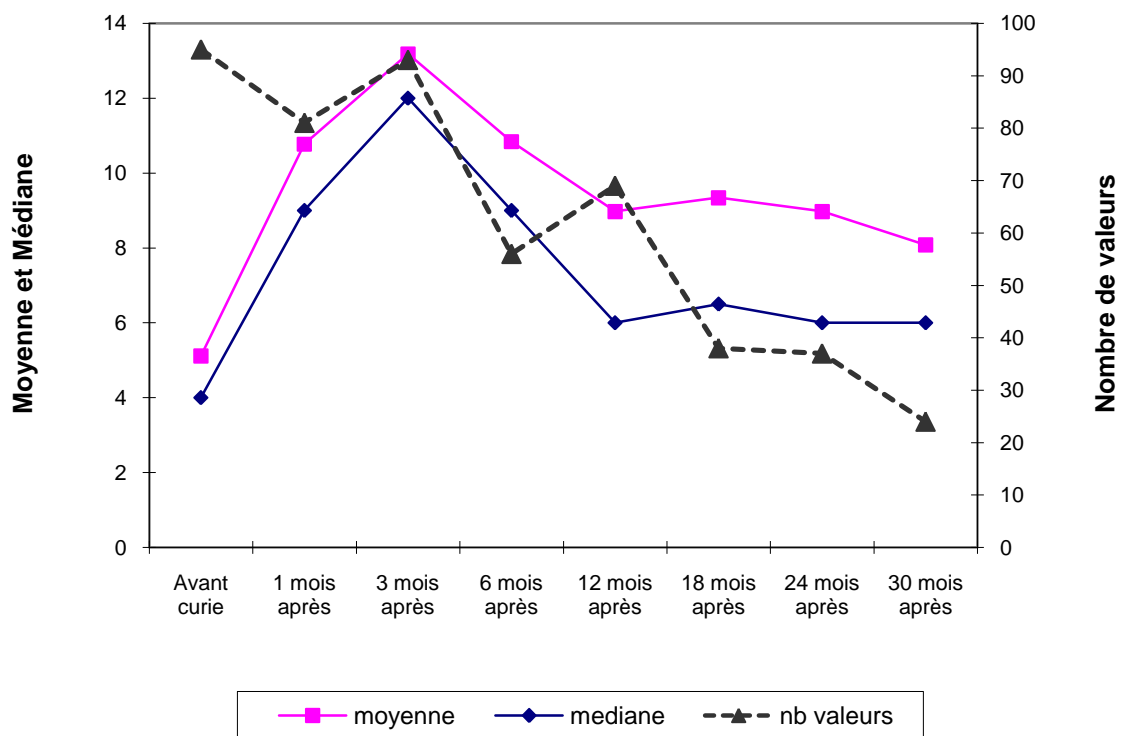


Fig. 21b : Evolution du score IPSS post-implantatoire sur 30 mois

c) Evolution de la qualité de vie génito-urinaire selon le modèle PR25 de l'EORTC et de la qualité de vie globale selon le questionnaire QLQ C30 de l'EORTC

Elle a été appréciée, jusqu'en mars 2004, avant curiethérapie (47 patients) puis à 1 mois (47 patients), 3 mois (46 patients), 6 mois (45 patients), 12 mois (38 patients), 18 mois (26 patients) et 24 mois (24 patients).

Le module PR25 (Fig. 22, histogrammes bleus) évalue le confort sémiologique de la fonction urinaire et sexuelle par un score qui va de 0 à 100 : lorsque le score est supérieur à 50, le confort est significativement diminué.

En outre, pour l'intérêt à la sexualité, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. A l'inverse pour les capacités sexuelles physiques, plus le score est bas, meilleur est le statut érectile. Ainsi, lorsque ce score est supérieur à 50, le confort est significativement diminué.

Dans notre cohorte, le score reste en permanence inférieur à 40, ce qui confirme l'absence de dégradation de la fonction urinaire et/ou digestive après curiethérapie.

En revanche, pour la sexualité, on constate que le désir, l'intérêt reste inchangé (hormis le premier mois post-curiothérapie 38 à 26 de score) ; mais la qualité des érections diminue avec le temps (score à 20 avant curie ; inchangé au début puis 37 à 40 à partir du 3^{ème} mois post-curiothérapie).

Le module QLQ C30 (Fig. 22, histogrammes rouges) évalue la qualité de vie sur le plan fonctionnel, cognitif, émotionnel, physique, social, financier ; un score supérieur à 50 témoigne d'une qualité de vie satisfaisante.

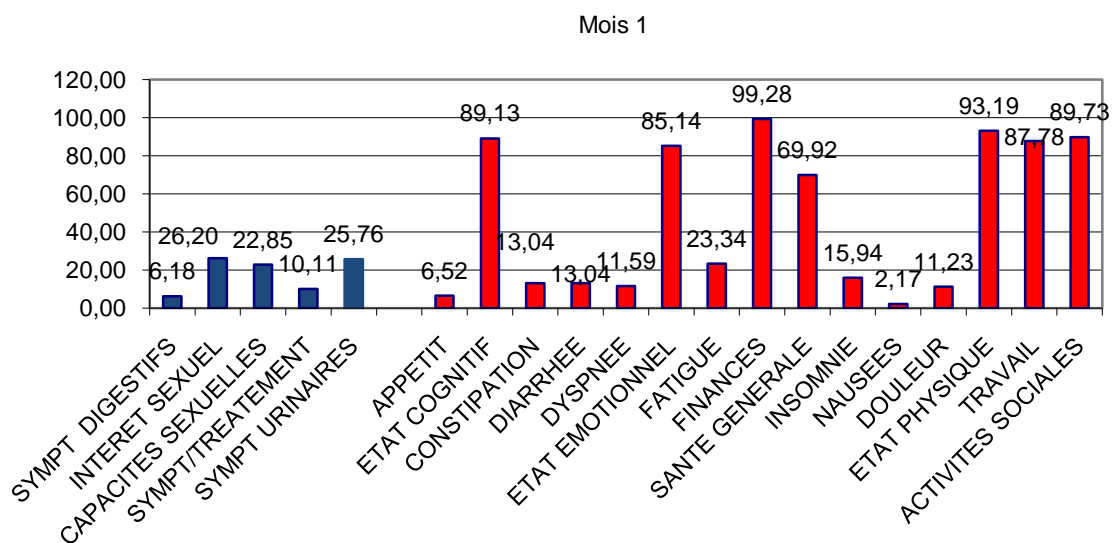
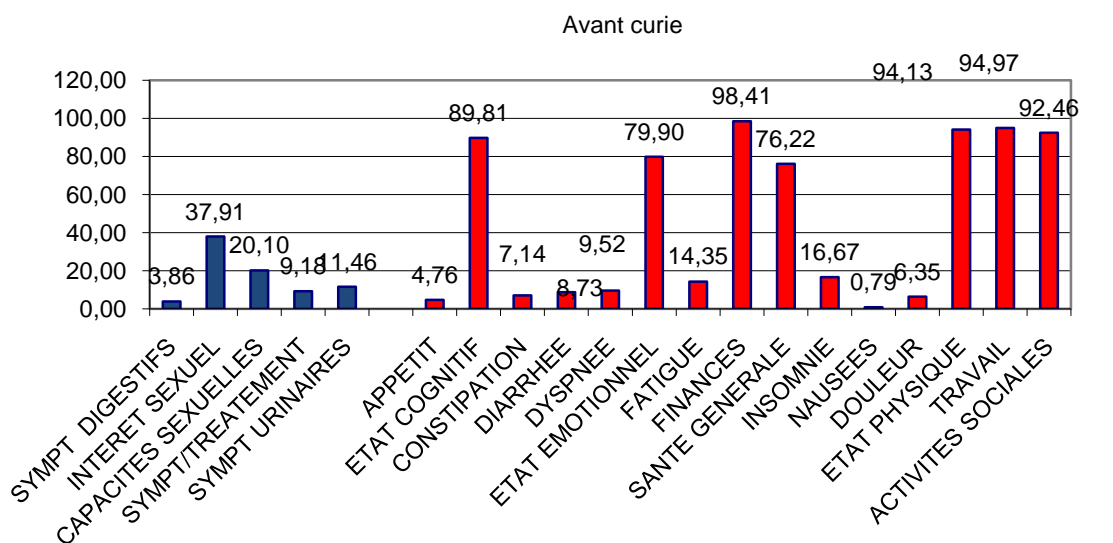
Pour l'appréciation de la séméiologie digestive, respiratoire, fatigue, sommeil, douleur ; un score satisfaisant doit être, au contraire, inférieur à 40.

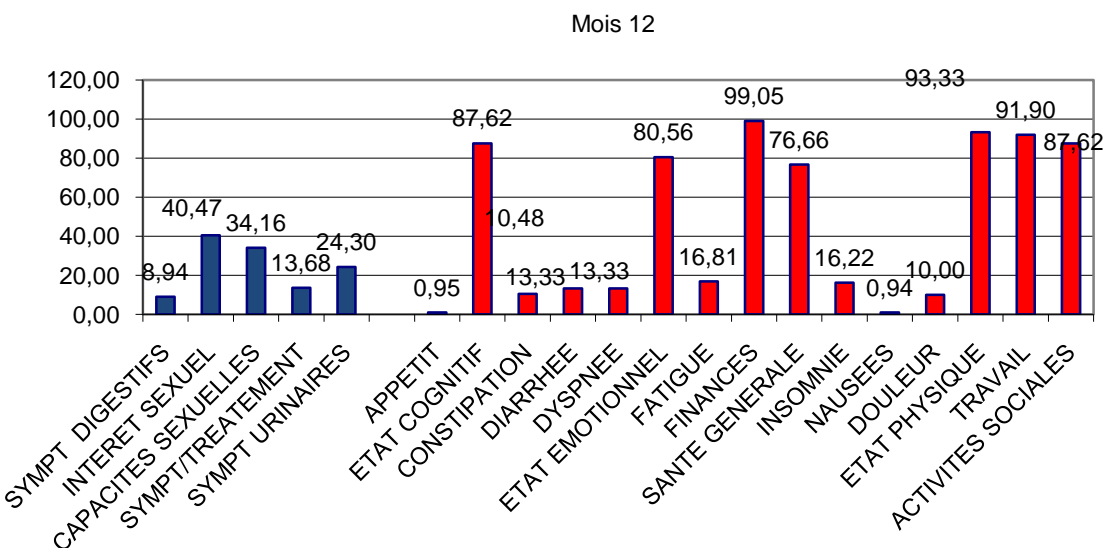
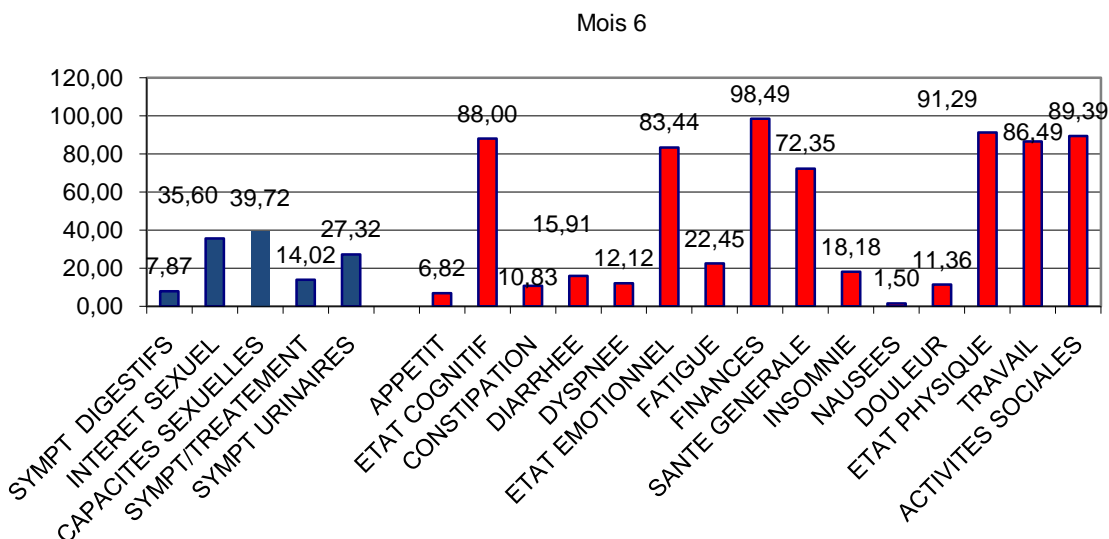
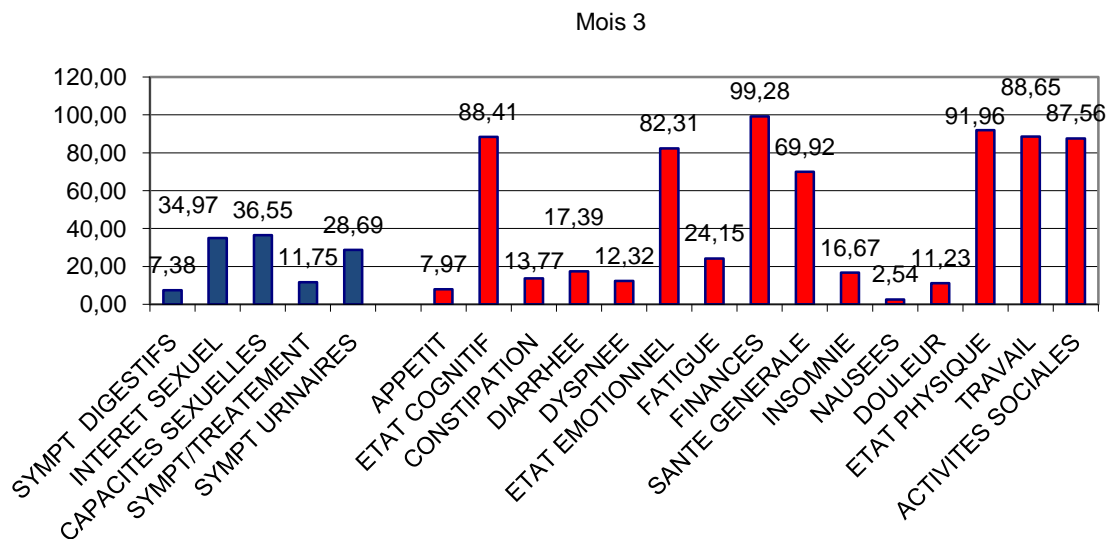
Il n'y a pas, ici, de variation significative dans le temps pour cette qualité de vie globale (Tab. XI et Fig. 22).

QLQ PR 25 (spécifique prostate)		QLQ C-30 (qualité de vie générale)	
Symptômes urinaires (31-39) n=8 ou 9; range=3	SYMPT URINAIRES	Etat physique (items 1,2,3,4,5 qlqc30) n=5, range=3 Autonomie à la marche, fauteuil/lit, activités journalières	ETAT PHYSIQUE
Symptômes digestifs (40-43) n=4	SYMPT DIGESTIFS	Travail (6,7) Limité ou impossible	TRAVAIL
Symptômes liés au traitement (44-49) n=6	SYMPT/TRAITEMENT	Etat cognitif (20,25) Concentration, troubles mnésiques	ETAT COGNITIF
Capacités sexuelles (53-55) n=3	CAPACITES SEXUELLES	Etat émotionnel (21-24) Stress, inquiétude, irritabilité, dépression	ETAT EMOTIONNEL
Intérêt à la sexualité (50-52) n=3	INTERET SEXUEL	Vie sociale (26,27) Vie familiale, activités sociales	ACTIVITES SOCIALES
		Etat financier (28)	FINANCES
		Douleur (9,19)	DOULEUR
		Fatigue (10,12,18) faiblesse, fatigue, épuisement	FATIGUE
		Insomnie (11)	INSOMNIE
		Perte d'appétit (13)	APPETIT
		Nausées, vomissements (14,15)	NAUSEES
		Dyspnée (8)	DYSPNEE

Constipation (16)	CONSTIPATION
Diarrhée (17)	DIARRHEE
Etat de santé général (29,30)	
Qualité de vie et condition physique	SANTE GENERALE

Tab. XI : Dictionnaire des variables





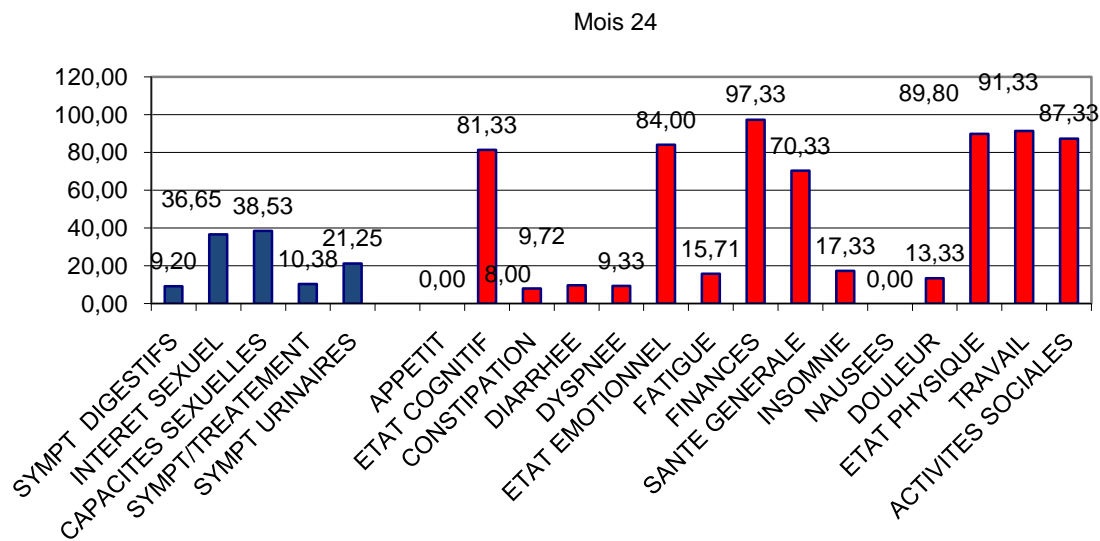
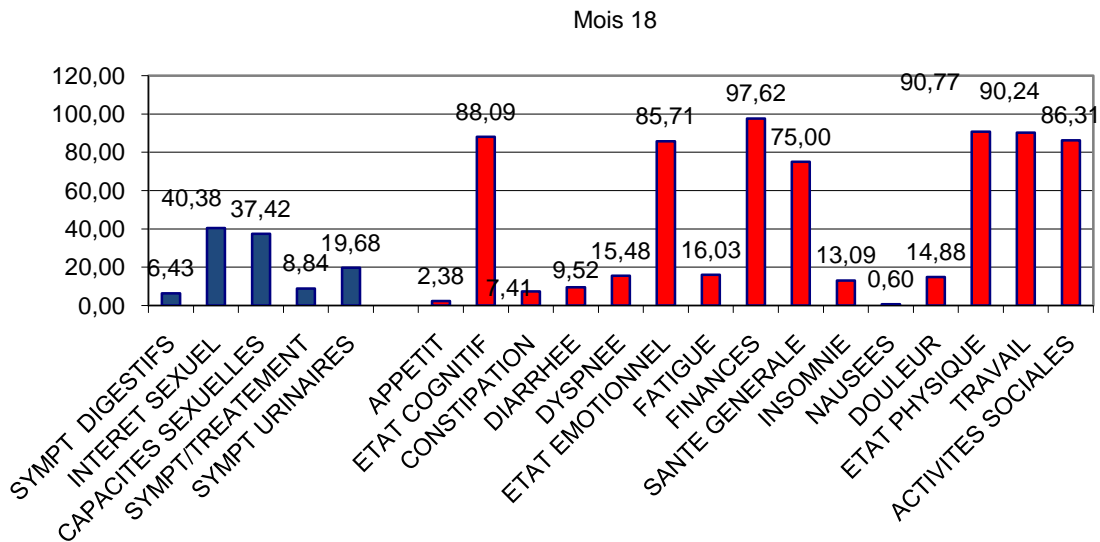


Fig. 22 : Toxicité de la curiethérapie selon les questionnaires QLQ-PR 25 (spécifique prostate en bleu) et QLQ C30 (qualité de vie générale en rouge) de l'EORTC : pré-thérapeutique (47 patients) puis à 1 mois (47 patients), 3 mois (46 patients), 6 mois (45 patients), 12 mois (38 patients), 18 mois (26 patients) et 24 mois (24 patients)

2.2. Cohorte de Prostatectomie

Pour la cohorte de prostatectomie, le recul moyen est de 34,3 mois [1-93] avec un écart type de 21,2.

Nous reprenons tout d'abord les suites opératoires, puis les résultats carcinologiques (analyse des pièces de prostatectomie, marges chirurgicales, conservation vasculo-nerveuse, survie brute et sans récurrence biochimique) et enfin les résultats fonctionnels en terme de continence, de dysfonction érectile et de qualité de vie selon le questionnaire QLQ-PR25 de l'EORTC.

2.2.1. Suites opératoires

a) Suites postopératoires immédiates (Tab. XII)

Aucun décès péri-opératoire n'est à déplorer.

La durée d'hospitalisation médiane est de 10 jours [5-18].

Deux patients (1,6%) ont nécessité une reprise chirurgicale précoce. Pour l'un, suite à une fasciite nécrosante à J+7, et pour l'autre suite à la sténose précoce de l'anastomose à J+10.

71,5 % des patients n'ont pas eu besoin de transfusion ; 15% ont eu besoin d'un ou de deux culots globulaires dans les suites postopératoires immédiates (1 semaine) ; 13,5% ont nécessité une poly-transfusion avec plus de 2 CG

Enfin, 7,5% des patients ont eu des soins locaux prolongés pour un abcès de paroi ou une désunion de cicatrice. L'évolution clinique a pour tous été favorable ensuite.

b) Suites post-opératoires à moyen terme

Deux patients ont eu une lymphorrhée avec une symptomatologie clinique invalidante.

Un patient (0,15%) a nécessité une reprise chirurgicale tardivement pour la marsupialisation d'une lymphocèle à 2 mois post-opératoire.

En l'absence de signe clinique, aucun examen d'imagerie n'a été réalisé pour dépister de manière systématique une lymphocèle asymptomatique.

	Patients (n=143)	
Décès péri opératoire	0	
Durée hospitalisation (jours)		10 [5-18]
Reprise chirurgicale	1,6%	
Transfusion sanguine	28,5%	
Infection/désunion de paroi	7,5%	

Tab. XII : Morbidité péri-opératoire

2.2.2. Résultats carcinologiques

a) Résultats anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie

- Le poids moyen des pièces de prostatectomie radicale était de 51,7g selon les comptes-rendus anatomopathologiques avec des extrêmes de 26 à 130g. 42% de ces pièces avaient un poids supérieur à 50g.
- Pour le stade local tumoral, selon la classification TNM-UICC 2002 (Tab. XIII. et Fig. 23), 22% des cancers étaient in fine des cancers localement avancés (pT3).

pT	Pourcentage
pT2	78.4%
pT2a	13.3%
pT2b	24.5%
pT2c	40.6%
pT3	21.7%
pT3a	16.8%
pT3b	4.9%

Tab. XIII : Répartition des pièces opératoires selon la classification TNM-UICC 2002

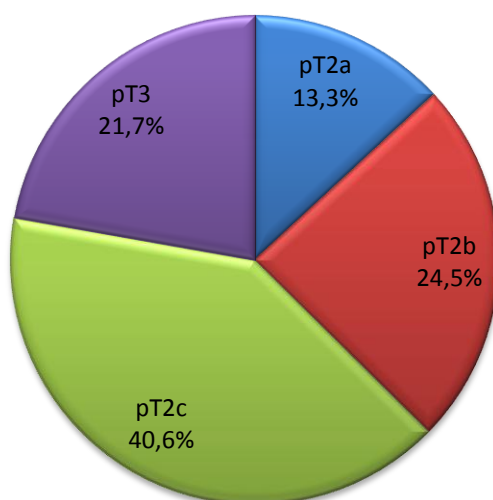


Fig. 23 : Répartition des pièces opératoires selon la classification TNM-UICC 2002

- Stade histo-pronostic (score de Gleason) des pièces opératoires

La majorité des pièces de prostatectomie sont porteuses d'un score de Gleason de 3+3 (43%) (Fig.24); 39% des pièces sont de pronostic plus péjoratif avec une Gleason 3+4.

Un patient (*) a un score de Gleason sur la pièce de 4+4. Il a 68 ans, un cancer découvert sur une élévation des PSA (4.71 ng/mL) dans le cadre du dépistage (cT1c) ; 2 biopsies positives sur 12 : adénocarcinome prostatique de score de Gleason 3+4. Il fait donc parti du groupe intermédiaire selon d'Amico, tout en restant dans les critères favorables selon le CCAFU. Après chirurgie, il s'agit d'un pT2a pN0 R1, 50 grammes, 4+4. Notons qu'il n'y a pas eu de double lecture des lames de biopsies ou de pièces opératoires.

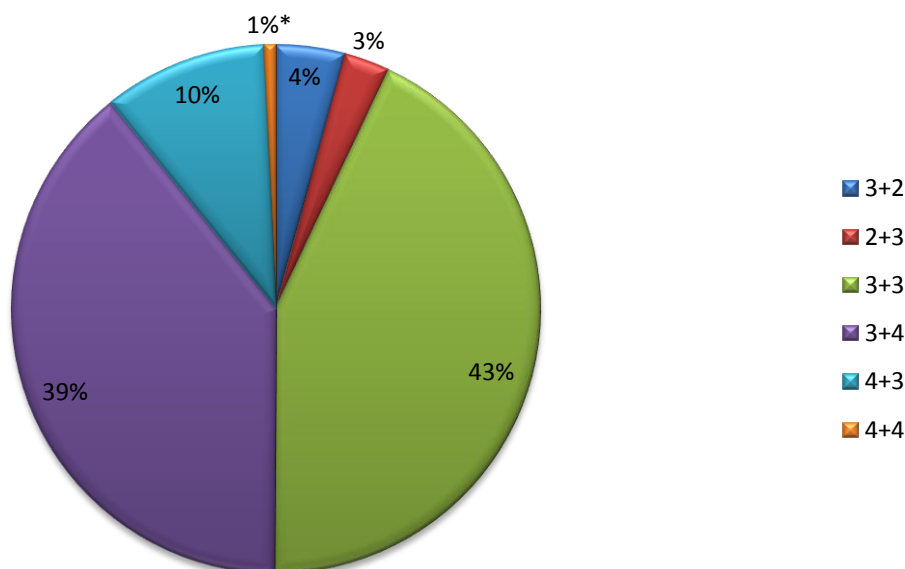


Fig. 24: Répartition des pièces opératoires selon le score de Gleason

- Marges chirurgicales :

24,5% (36/143) des patients ont eu une marge positive à l'examen de la pièce de chirurgie: tumeur focalement en contact avec la berge chirurgicale (+), plusieurs contacts focaux (++) ou marge chirurgicale extensive (+++) (Tab. XIII).

Les marges chirurgicales extensives représentent 9,8% de l'ensemble de la population (14/143).

Il n'y a pas dans la littérature de consensus pour la définition des marges. Nous avons fixé la limite à 2 mm pour une marge extensive en accord avec les anatomo-pathologistes de notre centre (Dr D. Pasquier et Pr Van der Kwast –Toronto-).

Contact Focal (+)	Plusieurs contacts focaux (++)	Marge chirurgicale extensive (+++)
18	4	14
12,6%	2,8%	9,8%

Tab. XIV: Répartition des types de marges chirurgicales retrouvées

b) Résultats anatomopathologiques des curages ganglionnaires iliaques externes

Parmi les 147 prostatectomies, 22 soit 15% n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire, le risque d'invasion ganglionnaire d'après les tables de Partin^{9, 12} étant inférieur à 1%.

125 patients ont eu un curage ganglionnaire, seuls 4 (soit 2,7%) avaient des ganglions positifs, les caractéristiques de ces patients sont rapportées dans le tableau XV.

Caractéristiques au diagnostic			PBP			Anapath pièce opératoire			Curage	Suivi post opératoire								
âge (ans)	c TNM	PSA (ng/mL)	G2. PBP	G1. PBP	nb B. positives	nb total biopsies	% biopsies positives	pT	Marge chirurgicale	G2. PIECE	G1. PIECE	Nbe N+ / Nbe N total	PSA 6 semaines	PSA 9 mois	PSA 14 mois	Traitement complémentaire	dernier PSA	Reul (mois)
61	T1c	7,5	3	4	3	10	-	T3b	+	4	3	1 / 6	0	0,05	-	RTE M+3 BAC 6 mois	0,08	49
49	T1c	8,3	2	2	3	12	-	T3a	+++	3	3	2 / 3 bilatéral	0,2	0,09	0,04	RTE M+3 BAC 3 ans	0,04	51
63	T1c	5,5	3	4	5	12	6,5	T2b	++	3	4	1 / 7 µmétastase	0,1	0,43	-	RTE M+18 BAC 6 mois	0,79	56
64	T2a	9,8	3	4	7	12	67	T3b	+++	3	4	1 / 2 µmétastase	6,9	3,72	-	RTE M+3 BAC 3 ans	3,72	9

Tab. XV : Détails des 4 patients ayant eu un curage ganglionnaire iliaque externe avec envahissement tumoral (Marges + : contact focal ; ++ : plusieurs contacts focaux ; +++ : marge extensive = sup 2 mm)

On note que le curage ganglionnaire se justifiait pleinement en préopératoire, chez un des 4 patients (*), au vue de son pourcentage de biopsies positives très important (67% d'envahissement tumoral avec 7 biopsies envahies sur 12).

Les marges chirurgicales étaient massivement envahies sur la pièce. Il avait, sur le curage (limité a un ganglion de chaque côté), une micro-métastase.

Ce patient n'a jamais négativé son PSA postopératoire (6,9 à 6 semaines post-opératoire) et a donc bénéficié d'un traitement multimodal : chirurgie puis association à de la radiothérapie externe post-opératoire avec une hormonothérapie prolongée.

Malheureusement, il a été perdu de vue à 9 mois de recul (PSA à 9 mois : 3,72 ng/mL).

Les 3 autres patients ont négativé leur PSA post-opératoire. 2 ont bénéficié immédiatement (M+3) d'un traitement multi-modal associant radio-hormonothérapie. Le troisième n'a été traité qu'à la récurrence biochimique (M+18).

c) Conservation des bandelettes vasculo-nerveuses

D'après les compte-rendus opératoires, 22% des patients n'ont pas eu de conservation vasculo-nerveuse.

24% ont eu une préservation unilatérale, 24% une préservation bilatérale.

Pour 30% des cas, aucune information n'est retrouvée dans les comptes-rendus opératoires.

d) Synthèse des résultats anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie

Pourcentage (n=143)	
pT	
pT2a	13.3
pT2b	24.5
pT2c	40.6
pT3a	16.8
pT3b	4.9
Marges positives	24.5
p N+	2.7 (4/125)
Score de Gleason	
5	7
6	43
3+4	39
4+3	9
8	0.7

Table XVI: Résultats histologiques des pièces de prostatectomie radicale

e) Survie brute et survie sans récurrence biochimique

Deux patients sont décédés dans la cohorte de prostatectomie pendant la durée de l'étude, sans que ce décès ne soit imputable à leur cancer de prostate ou à la chirurgie. La courbe de survie brute est rapportée en figure 25. Elle approche, de fait, les 100% de survie brute à 5 ans.

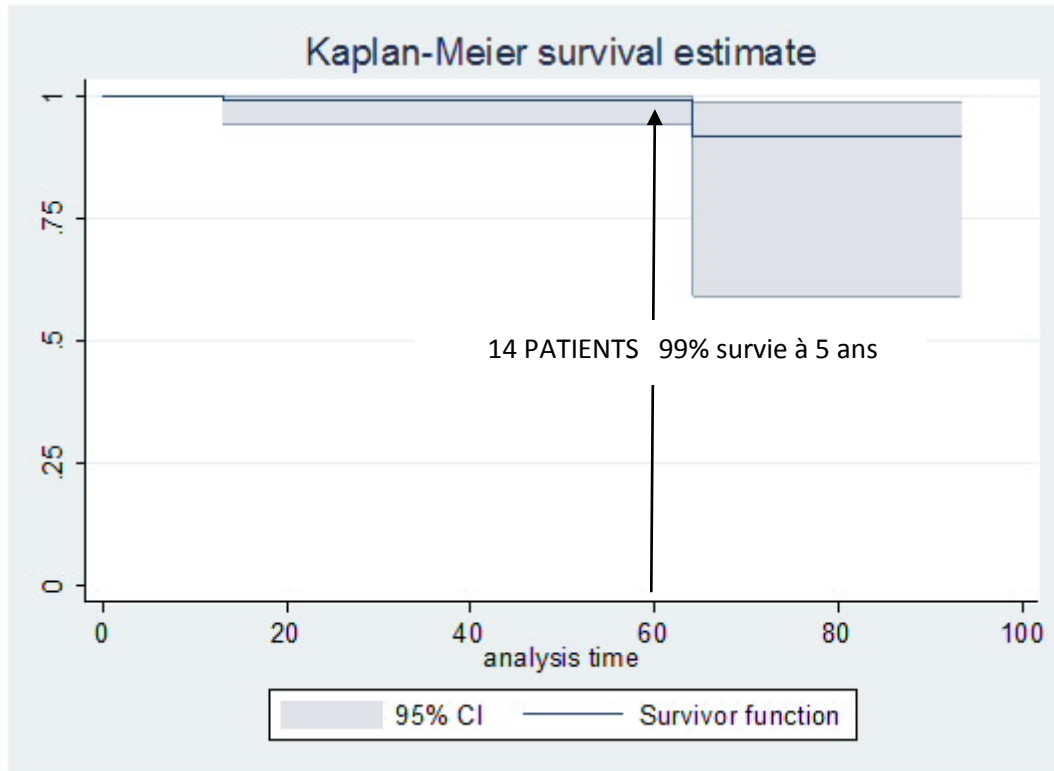


Fig. 25 : Survie brute à 5 ans

Pour la survie sans récurrence biochimique, 25 patients sont en récurrence biochimique (PSA > 0.2 ng/mL).

Parmi ces patients, 12 sont plus exactement des chirurgies incomplètes, les patients n'ayant jamais négativé leur PSA en post-opératoire sous les 0.2 ng/mL.

Les courbes de survie sans récurrence biochimique (Fig. 26 et 27), retrouvent 78% de survie sans récurrence biochimique à 5 ans après la chirurgie (12 patients). Si l'on ne prend que les bons pronostics, la survie sans récurrence biochimique est comparable à la curiethérapie (88% à 5 ans).

Il existe une différence statistiquement significative de survie sans récurrence biochimique entre les bons pronostics selon d'Amico et les intermédiaires ($p=0.002$).

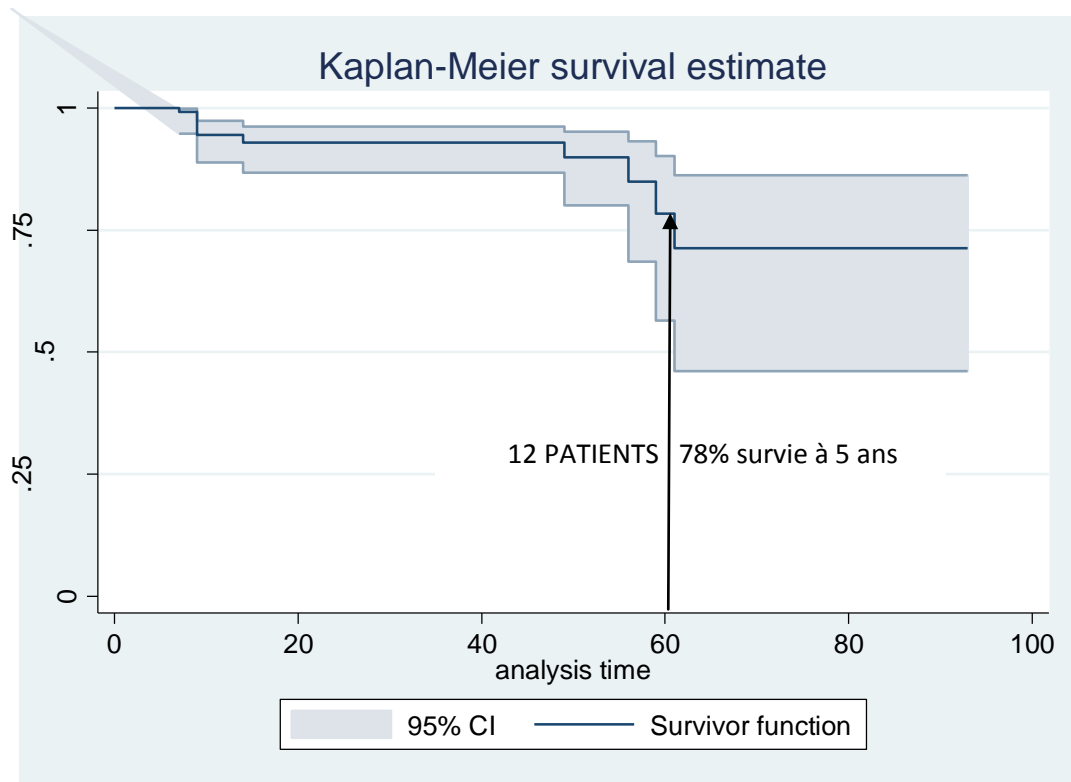


Fig. 26 : Survie sans rechute biochimique à 5 ans

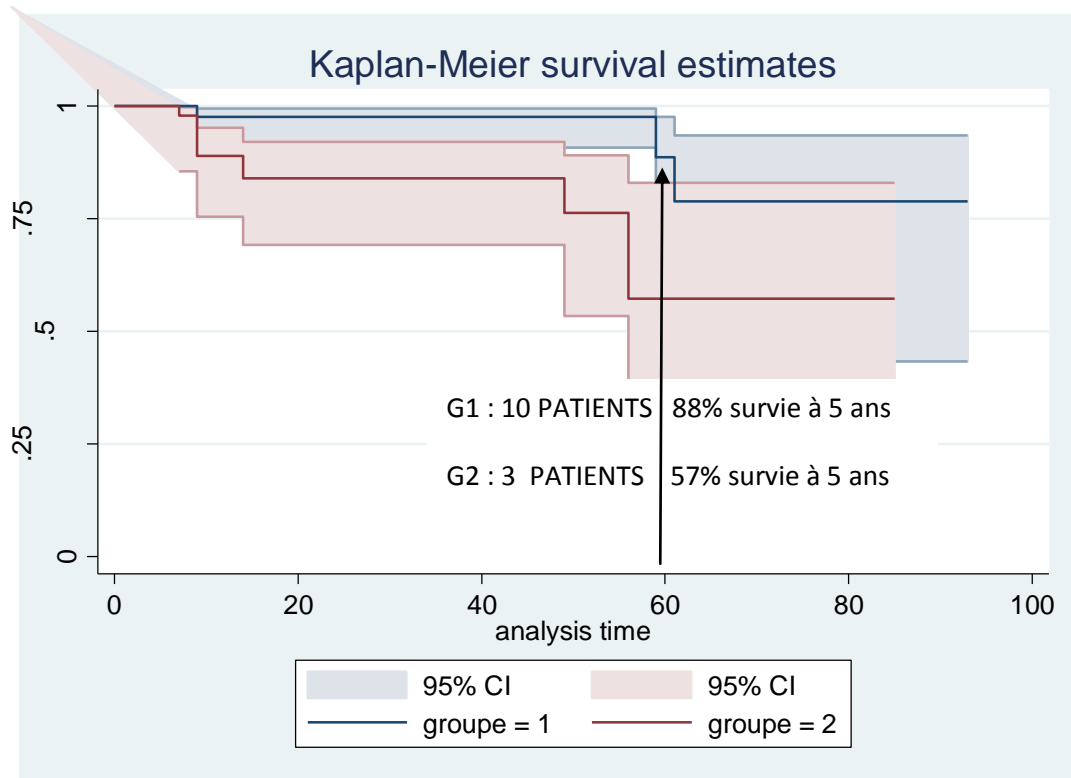


Fig. 27 : Survie sans rechute biochimique des groupes de bon pronostic (groupe1) et de pronostic intermédiaire selon d'Amico (groupe 2)

2.2.3. Résultats fonctionnels

a) Continence

Les données suivantes (Tab. XVII) ont été extraites des comptes rendus de consultations à 6 semaines, 9 mois puis 1 an postopératoires.

On constate, malgré la perte d'information (1 patient sur 2 sans données à 1 an), que l'incontinence urinaire du postopératoire immédiat, se corrige avec le temps.

A un an postopératoire : moins de 2% d'incontinence urinaire majeure persiste ; 7% de patients présentent encore quelques fuites, souvent dans des circonstances particulières (fin de journée, fatigue...).

	6 semaines	9 mois	12 mois
Bonne	66,7%	91,9%	91%
Quelques fuites	26,2%	7,3%	7.3%
Incontinence majeure	7.1%	0,8%	1,7%
Total patients (n=143)	143	125	62
Pas de données	-	12.6%	56.6%

Tab. XVII : Continence postopératoire

Les données du tableau XVII sont extraites des courriers de consultations des chirurgiens.

Si l'on prend d'autres données, que sont les réponses des patients aux questionnaires envoyés en fin d'étude (décembre 2008, QLQ-PR 25 et IPSS), avec environ 60% des patients ayant répondu : 19/80 portaient des protections, soit 23% de ce groupe (Tab. XIX).

Cependant cela ne semble pas être un véritable problème pour leur qualité de vie : score moyen à cette question (Tab. XIX): 12,2 (sur une échelle de 9☺ : pas de gêne à 36☹ : retentissement majeur).

b) Dysfonction érectile

D'après l'interrogatoire des patients, lors des consultations à 6 semaines, 9 mois et 1 an postopératoires, on constate à 1 an (malgré 67% de données manquantes) que 18% des patients ont des érections spontanées, près de 20% peuvent avoir une activité sexuelle avec l'aide de traitement oraux (IPDE5) et près de 30% grâce aux injections intra-caverneuses (PG IC) (Tab. XVIII).

Pour 34% des patients, aucune érection n'est obtenue.

	6 semaines	9 mois	12 mois
Erections +	18,6%	53,3%	65,9%
<i>Avec PG IC</i>	4,9%	24,7%	28,5%
<i>Avec IPDE5</i>	13,7%	21,9%	19,8%
<i>spontanées</i>	0	6,7%	17,6%
Pas d'érections	81,4%	46,7%	34,1%
Total patients (n=143)	122	106	47
Pas de données	14,7%	25,9%	67,1%

Tab. XVIII : Fonction érectile postopératoire

c) Qualité de vie

Fin mars 2009, 62% (88/143) des patients ont répondu aux questionnaires QLQ-PR 25 et IPSS. Les données du tableau XIX ont pu être tirées de l'analyse de ces questionnaires.

Ainsi, les patients sont en moyenne peu symptomatiques d'un point de vue mictionnel (5,4 d'IPSS moyen).

Cependant, on rappelle que l'IPSS est plus spécifique des symptômes de l'hypertrophie bénigne de prostate et non des troubles urinaires après prostatectomie radicale.

Leur score de qualité de vie, accompagnant l'IPSS, est « plutôt satisfaisant » (score à 3/7 en moyenne).

Pour le confort mictionnel général révélé par la première partie du QLQ-PR 25, les patients sont satisfaits avec une moyenne à 10,7 (échelle de 7: excellent confort ☺ à 28 : très gêné ☹).

Le deuxième item de ce questionnaire, auquel 21,6% des patients ont répondu, montre que près de ce quart des patients porte ce jour une protection. Cependant cela ne semble pas être un véritable problème pour leur qualité de vie : moyenne à 12,2 (échelle de 9 : pas de gêne ☺ à 36 : retentissement majeur ☹).

Enfin, le dernier item indique que 56.8% des patients ont eu une activité sexuelle au cours des 4 dernières semaines. La satisfaction était alors modérée : score moyen 10 (échelle de 4 : pas de plaisir ☹ à 16 : très satisfait ☺).

Questionnaires	Scoring des questionnaires	Score Moyen	Ecart type	Nombre de patients ayant répondu	Pourcentage de patients ayant répondu
IPSS	(0 ☺ - 35 ☹)	5,4	0 - 27	88/88	100
Qualité de Vie	(1 ☺ - 7 ☹)	3	1 - 7	76/88	86.4
QLQ-PR25	Item Confort mictionnel général (7 ☺ - 28 ☹)	10,7	7 - 22	88/88	100
	Item si port d'une protection (9 ☺ - 36 ☹)	12,2	9 - 21	19/88	21.6
	Si activité sexuelle récente (16 ☺ - 4 ☹)	10	2 - 14	50/88	56.8

Tab. XIX: Résumé des réponses aux questionnaires de qualité de vie (QLQ-PR25 et IPSS)

3. DISCUSSION

L'objectif de ce travail est d'évaluer, à l'heure actuelle, les pratiques de notre centre pour le traitement des cancers de prostate localisés de bon pronostic et/ou de pronostic intermédiaire par curiethérapie de bas débit ou prostatectomie radicale.

Pour les stades de bons pronostics selon d'Amico, les études disponibles montrent une efficacité similaire des différentes options thérapeutiques en terme de survie sans récurrence biochimique^{4, 13-15}. Pour des stades intermédiaires, les résultats carcinologiques restent discutés, avec de larges variations dans la littérature, liées, à l'évidence, aux types de formes intermédiaires que les auteurs ont choisi de traiter¹⁶.

Malgré l'utilisation des mêmes critères d'inclusion pour les deux techniques, nos populations ne sont pas comparables en terme de groupe pronostic (32.8% de pronostic intermédiaire dans la cohorte de chirurgie et 16.4% de la cohorte de curiethérapie) ; la série de chirurgie est rétrospective, avec de nombreux biais associés, il n'est pas possible, bien entendu de faire une comparaison des deux techniques. Nous avons détaillé les résultats prospectifs de la cohorte de curiethérapie puis analysé, en parallèle, rétrospectivement, une cohorte contemporaine de chirurgie. Notons que les lames des ponctions biopsies de prostate n'ont pas été relues par plusieurs anatomo-pathologistes. Pour les premiers patients (2001, 2002), l'analyse, notamment du score de Gleason, aurait été affinée avec une double lecture de ces lames.

Le recul moyen des deux cohortes est comparable (36 et 34 mois), ne permettant pas de montrer de différences de survie spécifique pour des cancers de prostate localisés de pronostic bon ou intermédiaire.

La survie sans récurrence biochimique est identique, pour les bon pronostics, dans les deux cohortes (88% de survie sans récurrence biochimique à 5 ans) et comparable à la littérature^{3, 16-18}. Nous avons pris la nouvelle définition RTOG-ASTRO dite « de Phoenix »¹⁹ pour la rechute biochimique après curiethérapie et un PSA supérieur à 0,2 ng/mL sur deux dosages successifs pour la chirurgie. Notre recul ne nous permet pas d'exclure formellement des phénomènes de rebond (« bouncing » pour les anglo-saxons) qui pourraient faire classer à tort en rechute biochimique des patients traités par curiethérapie^{20, 21}. Les résultats des séries de curiethérapie, dans la littérature, devraient être stratifiés en fonction de la qualité de la dosimétrie²². Pour notre étude, la dosimétrie des patients a été revue par l'ensemble de l'équipe (Radiothérapeute, Chirurgien et Radio physicien) pour l'ensemble des patients. Nous n'avons pas cherché de manière spécifique si des grains d'Iode avaient migrés. L'ensemble de ces résultats dosimétriques sera l'objet d'un prochain travail. Pour les patients en récurrence biochimique après curiethérapie seul 1/7 a été sous dosé. Il sera intéressant, lors d'une prochaine publication, d'étudier, comme Potters et al.¹⁸, les facteurs prédictifs de rechute biochimique (D90 et nombre de biopsies envahies).

A l'heure actuelle, la discussion porte sur la morbidité de chaque technique. Les résultats des premières études disponibles, rétrospectives, sont difficiles à interpréter du fait de nombreux biais et/ou de variabilité des caractéristiques tumorales^{13, 23, 24}. Les données sur les effets secondaires de la curiethérapie et de la chirurgie sont nombreuses mais proviennent le plus souvent d'articles indépendants présentant les résultats de l'une ou l'autre des techniques^{25, 26}, comme nous avons été contraints de le faire ici. Ces résultats sont difficiles à comparer du fait des difficultés à « mesurer » la qualité de vie des patients avec des questionnaires variés²⁷. De fait, les études comparant la toxicité respective des deux procédures sont rares^{28, 29}. Classiquement, l'incontinence urinaire et les troubles érectiles sont retrouvés significativement augmentés après chirurgie par rapport à la curiethérapie, tandis que les troubles irritatifs urinaires, durant la première année, sont statistiquement plus élevés après curiethérapie par rapport à la chirurgie²⁶.

Dans notre étude, nous retrouvons des effets secondaires comparables aux données de la littérature. Pour la cohorte de curiethérapie, peu de biais sont à déplorer ; l'ensemble des patients s'intégrant dans une étude prospective depuis 2001 avec la subvention scientifique de la DHOS et celle de la Commission de Prescription du CHU. La toxicité aigue dure environ trois mois avec un score IPSS qui se dégrade de trois à six mois. La participation des patients est très satisfaisante et la compliance du remplissage des questionnaires de qualité de vie est supérieure à 90%. Il n'y a pratiquement pas de toxicité tardive, ce qui est conforme aux données de la littérature, en dépit de la modestie de notre cohorte. La qualité de vie générale, selon le questionnaire QLQ-C30, n'est pas modifiée par le traitement. Les symptômes urinaires, selon le module PR25, sont augmentés après traitement et s'améliorent sans revenir à leur valeurs pré traitement (passage de 11 à 21 points soit + 10 points à 24 mois post-traitement). Cependant, la qualité de vie est jugée altérée dans ces questionnaires au dessus des 50 points. Selon les valeurs de l'IPSS, les signes irritatifs se corrigent à partir du 6^{ème} mois, avec un retour aux chiffres d'IPSS pré thérapeutiques après deux ans. Nous déplorons une rétention urinaire chez un patient qui a nécessité le port d'une sonde à demeure pendant 4 mois post-curithérapie, puis une résection endo-urétrale de prostate sans complication. Les données de la littérature pour ce risque varient de 3 à 15% selon les séries^{16, 26}. D'autre part, selon les critères du NCI, nous n'avons pas de complications rectales dans cette série.

Pour la cohorte de chirurgie, cette étude permet d'évaluer nos pratiques au quotidien, avec cependant de nombreux biais : caractère rétrospectif des informations avec un manque de données, notamment pas d'évaluation de la qualité de vie (mictionnelle et sexuelle) en préopératoire par des questionnaires validés. Population homogène mais nombreux perdus de vue et perte de données (35% de données pour la sexualité par exemple à 12 mois postopératoires). Le taux de réponses aux questionnaires de qualité de vie a cependant été une bonne surprise avec 62% de réponses (recul de 30 mois). Le choix des questionnaires d'évaluation n'est pas optimum, l'IIEF5 pour la sexualité aurait été plus approprié après chirurgie, en le comparant à des résultats pré-thérapeutiques. Nous avons voulu prendre les mêmes questionnaires que pour la cohorte de curiethérapie.

Nous n'avons pas fait dans cette étude de corrélation anatomopathologique entre les pièces opératoires et les ponctions biopsies de prostate, ni cherché de lien entre le stade pTNM et les marges chirurgicales. Ceci fera l'objet d'un prochain travail.

Les complications précoces en terme de reprises chirurgicales, transfusions, abcès sont comparables à la littérature. La durée d'hospitalisation est plus longue (10 jours en moyenne ici) car les patients sont habituellement hospitalisés jusqu'à l'ablation de leur sonde à demeure (J+7 ou J+10) ; même si leur état clinique leur permettrait une sortie plus précoce.

A 1 an post opératoire, l'incontinence et les troubles érectiles sont au premier plan de la morbidité tardive. Pour la continence, 2% d'incontinence urinaire sévère persiste et 7% des patients ont régulièrement quelques fuites. Penson et al. retrouvent des chiffres comparables avec 10% d'incontinence (pertes fréquentes et non contrôle total des fuites urinaires) à 2 ans post chirurgie³⁰. Pour Dalkin et al., 82% des patients ne portent pas de protection à 1 an³¹. Nos résultats sont probablement influencés par le caractère rétrospectif de l'étude avec un biais important dans le recueil des données, issues seulement des interrogatoires menés par les opérateurs. Nous déplorons aussi de ne pas avoir de données préopératoires pour faire des comparaisons interindividuelles. Ainsi, Hu et al. notent à 1 an, que 63% des leurs patients reviennent à leur état de continence préopératoire³². Sur le plan des érections, près de 20% de nos patients ont des érections spontanées à un an. Bien que l'on regrette de ne pas disposer de données antérieures à la chirurgie, ces chiffres sont un peu moins bons que ceux de la littérature où les taux d'érection spontanées sont très variables de 50 à 85% à 1 ou 2 ans^{30, 31}. Pour Hu et al., 20% des patients à 1 an reviennent à leur qualité de vie sexuelle antérieure³².

Que ce soit pour la morbidité urinaire ou sexuelle, le recul de notre série semble insuffisant, avec surtout une perte de données importante dans le temps pour affiner ces chiffres. La plupart des auteurs prouvent que cette morbidité se corrige avec le temps³⁰ et est dépendante de l'âge du patient lors de l'intervention, les patients de moins de 60 ans ayant une morbidité significativement plus faible³¹.

Ainsi, ce travail permet de constater que le contrôle de la tumeur, au moins pour les cancer de prostate localisés de bon pronostic, est obtenu dans des proportions identiques par la curiethérapie et la chirurgie. Le choix entre les deux techniques est parfois simple (patients trop âgés pour une intervention chirurgicale, obésité...), sinon guidé par les préférences personnelles du patient en fonction du type et de la gravité des effets secondaires attendus.

Les deux techniques dans notre centre sont pratiquées, par des équipes entraînées, multidisciplinaires, avec des résultats comparables aux données actuelles de la littérature.

4. PERSPECTIVES D'EVOLUTION

Pour la curiethérapie, la subvention scientifique de la DHOS et celle de la Commission de Prescription du CHU, ont permis d'acquérir une faisabilité et d'offrir aux patients cette possibilité thérapeutique, aux indications bien précises, tout en conservant le souci d'optimisation de la chirurgie et de la radiothérapie de conformation ou par modulation d'intensité.

Ce travail coopératif contribue à accroître la synergie entre les membres des deux équipes investies dans ce protocole incluant physiciens et infirmières du bloc opératoire.

Une recherche de transfert a lieu avec l'équipe CNRS du Pr. Demongeot, sous la coordination de J. Troccaz, Directeur de Recherche avec optimisation des valeurs échographiques et de la position de l'apex par matching des données échographiques pré-opératoires et IRM pré-opératoires³⁸, recherche s'intégrant dans le PHRC2003 coordonné par le Pr. Cinquin.

Cette étude rétrospective de la cohorte chirurgicale, nous permet de poser un œil critique sur nos pratiques : une meilleure tenue de nos dossiers patients avec notamment des questionnaires de qualité de vie spécifiques pré et post opératoires (IPSS, IIEF5) s'impose pour l'avenir.

Le développement de la cœlioscopie, permet, après une courbe d'apprentissage plus longue qu'en chirurgie ouverte^{33, 34}, d'obtenir des résultats comparables (carcinologiquement et fonctionnellement) avec moins de pertes sanguines et de transfusions. Une revue complète de la littérature de 2008 ne prouve cependant pas la supériorité d'une technique par rapport à l'autre³⁵.

Une autre évolution de la cœlioscopie se porte vers les robots porte-caméra, actuellement en cours d'évaluation clinique prospective, dans les blocs d'urologie et de chirurgie digestive du CHU de Grenoble^{36, 37}. Le robot porte-caméra est guidé par la voix du chirurgien. Il permet de se passer d'un assistant pour les interventions simples ou de libérer une main de cet aide pour les interventions difficiles comme la prostatectomie radicale cœlioscopique.

CONCLUSION

En 2009, le cancer de prostate est de plus en plus diagnostiqué au stade localisé. Pour chaque patient s'offre un large panel de possibilités thérapeutiques, à intégrer, individuellement, dans le plan personnalisé de soins. Cette étude des pratiques multidisciplinaires de notre centre, montre la faisabilité de la curiethérapie comparée à une série contemporaine de chirurgie. L'objectif est d'offrir aux patients une alternative de choix à côté de la prostatectomie et de la radiothérapie de conformation tridimensionnelle +/- modulation d'intensité.

Nos résultats prospectifs, malgré la modestie de notre cohorte et 3 ans de recul moyen, rejoignent ceux de la littérature en terme de survie sans récurrence biochimique (88% à 5 ans) et de morbidité (essentiellement urinaire précoce) selon les questionnaires de l'EORTC (QLQ-C30, PR25) et de toxicité du NCI. La curiethérapie par implants permanents trouve, en accord avec les données déjà publiées, sa place dans l'arsenal des thérapeutiques des cancers de prostate localisés à bas risque.

Pour comparer chirurgie et curiethérapie, des études multicentriques prospectives sur de larges populations de patients, permettront dans l'avenir d'affiner les premiers résultats publiés dans la littérature. L'impact sur la décision clinique sera alors plus objectif. Les résultats sont équivalents en terme de contrôle tumoral. La curiethérapie a l'avantage de sa moindre toxicité en terme d'incontinence et d'impuissance, mais les signes irritatifs urinaires, souvent prolongés et les risques de rétention (<5%) doivent être explicités au patient.

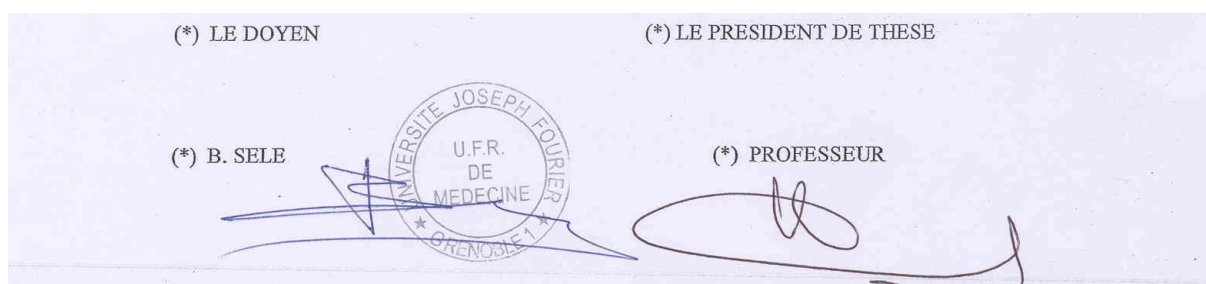
L'avenir de la curiethérapie, dont les indications vont se multiplier, se discute pour les groupes de pronostic intermédiaire, avec l'inconvénient de manquer des résultats anatomopathologiques et de limiter les possibilités thérapeutiques en cas de récurrence. Si l'association avec de la radiothérapie représente la modalité d'escalade de dose la plus étudiée actuellement, l'autre alternative est d'associer à la curiethérapie une hormonothérapie de brève durée.

L'avenir à moyen terme, pour notre centre, se tourne vers la robotique et la fusion d'images, les équipes grenobloises cliniques et du CNRS étant très dynamiques et travaillant en étroite collaboration dans ces domaines.

Vu et permis d'imprimer ; Grenoble, le 25/05/2009

(*) LE DOYEN
(*) LE PRESIDENT DE THESE

(*) B. SELE
(*) PROFESSEUR



ANNEXES

Annexe 1 : Curiethérapie du cancer de la prostate par implants permanents d'iode 125

Document d'information pour le personnel soignant

Version du 10 aout 2001 Bolla M, Giraud JY, Descotes JL, Piazza, Kolodié H.

1 Introduction

Ce document est destiné aux soignants, appelés dans le cadre de leur fonction à côtoyer des patients soumis à cette modalité thérapeutique, pendant ou à distance de l'implantation afin de les mettre au courant de la conduite à tenir et éviter toute attitude inopportune.

Le Professeur Bolla dispose d'une autorisation (DGS/VS n°99-156) de détenir et d'utiliser des radioéléments artificiels (Césium 137, Iridium 192, Iode 125) et a obtenu l'accord favorable de Monsieur le Directeur de l'Office de Protection des Rayonnements Ionisants pour la réalisation de cette technique en milieu hospitalier. Le protocole d'implantation a été retenu dans le programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses par Monsieur Edouard Couty de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins le 4/10/2000. Cette innovation thérapeutique s'effectue en partenariat avec le Service de Chirurgie Urologique et de Transplantation Rénale (Pr Rambaud, Pr Descotes).

2 Définition

La curiethérapie du cancer de la prostate par implants permanents de grains radioactifs d'iode 125, s'adresse à des cancers de la prostate localisés, bien définis par leur différenciation, le dosage de PSA, le volume prostatique, la qualité mictionnelle du patient. L'indication résulte du choix du patient après consentement éclairé, car de tels cancers sont aussi accessibles à la prostatectomie radicale (qui nécessite quelques jours d'hospitalisation) ou à la radiothérapie externe de conformation effectuée à raison de 35 séances sur une durée de 7 semaines. Les résultats escomptés de ces différentes méthodes sont identiques.

La curiethérapie s'effectue sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Elle nécessite la présence du chirurgien, du physicien, du radiothérapeute. Elle consiste en l'implantation après acquisition du volume prostatique au cours de l'acte opératoire, de grains d'iode 125, sous contrôle échographique, selon un protocole strict. Les deux premières implantations grenobloises ont eu lieu le 13 juillet 2001.

3 Parcours du patient

Le patient est hospitalisé dans le service d'urologie la veille de l'intervention. L'implantation est réalisée le vendredi matin au bloc d'urologie; l'implantation réalisée, le patient quitte le bloc, passe en salle de réveil, puis est accueilli en début d'après-midi dans le secteur d'hospitalisation de curiethérapie du service de cancérologie – radiothérapie. La sortie s'effectue le samedi en fin de matinée après ablation de la sonde et vérification de la qualité mictionnelle.

4 Présentation des sources, nature et énergie du rayonnement

Les sources se présentent sous la forme de grains de 4mm de longueur et 0.8 mm de diamètre.

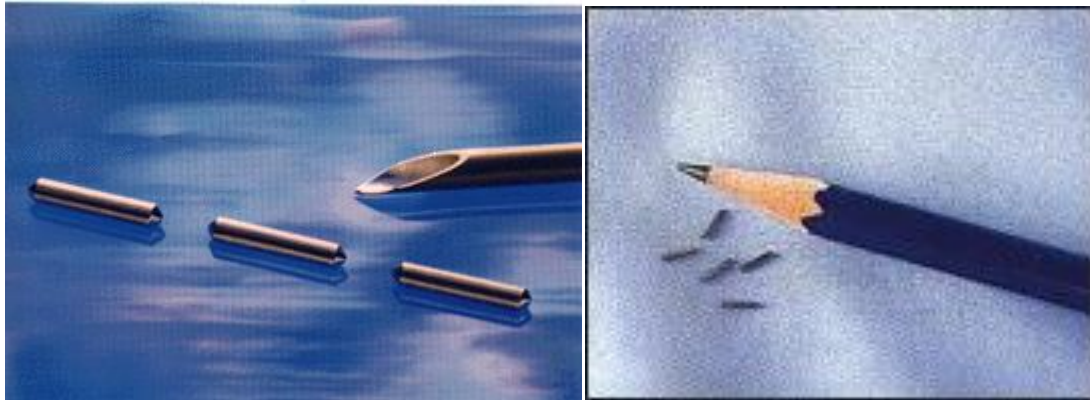


Fig. 1 : grains d'iode

L'iode 125 radioactif est contenu dans une capsule en titane et ne se dilue pas dans la prostate du patient, d'où le risque pratiquement nulle d'allergie à l'iode et de contamination. Il n'y a pas de radioactivité dans les urines. Un grain d'iode peut être passé dans la vessie par suite d'une perforation mais les urines ne sont pas radioactives.

L'activité d'un grain est comprise entre 0.2mCi et 0.6mCi. Le nombre de grains implanté est compris entre 60 et 120, ce qui représente une activité totale comprise entre 12mCi et 72mCi. Les grains demeurent en place.

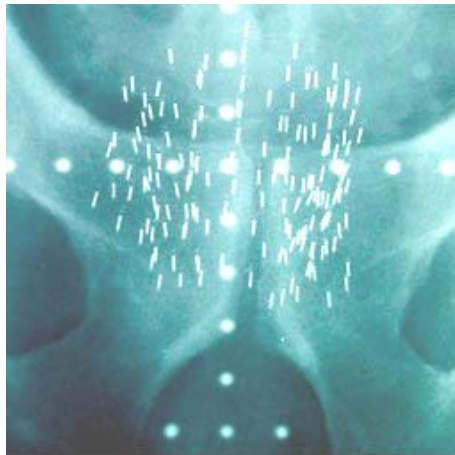


Fig. 2 : image d'une implantation prostatique

La période de l'iode 125 est de 60 jours, de sorte que l'activité des grains est divisée par deux tous les 60 jours ; en conséquence, le débit de dose est divisé par deux tous les 60 jours. L'énergie du rayonnement émis par l'iode 125 est au maximum de 35.5kV. A titre de comparaison, l'énergie du rayonnement X émis lors d'une mammographie est de l'ordre de 30kV, de 70kV lors d'une radiographie pulmonaire, de 120 kV lors d'un scanner. L'énergie du rayonnement est donc faible ; il en résulte que les moyens de protection nécessaires sont réduits.

5 Débit de dose

Nous avons effectué des mesures lors d'une visite au Centre Léon Bérard à Lyon ; il a été mesuré un débit de dose de :

- 100 micro sievert/heure au contact du périnée du patient,
- 5 à 10 micro sievert/heure de part et d'autre du patient,
- 1.9 micro sievert /heure au niveau de l'urologue,
- 0.8 micro sievert/heure au niveau de l'anesthésiste,
- 0.4 micro sievert/heure à 2 mètres du patient.
- 35 micro sievert/heure lorsqu'une cartouche de 15 grains est dans le pistolet
- 160 micro sievert/heure lorsque la cartouche est à nue,
- < à ce qui était mesurable avec l'instrument lorsque la cartouche est dans sa protection.

Rappelons qu'un milli sievert est égal à 0.001 sievert, soit 1000 micro sievert, sachant qu'un micro sievert est égal à 0.000001 sievert **Les limites actuelles annuelles d'exposition pour les personnels de catégorie A (directement exposé), B (indirectement exposé) et le public sont respectivement de 20 milli sievert, 6 milli sievert et 1 milli sievert.**

Dans l'exemple ci dessus, la personne la plus exposée est le radiothérapeute qui assure l'implantation. Néanmoins, pour arriver à la dose maximale admissible en catégorie A, il devrait rester 10526 heures auprès du patient avec le même débit constant, 3159 heures s'il était en catégorie B et 526 heures s'il était considéré comme appartenant au public. A titre de comparaison, la réalisation d'une prise de sang qui prendrait 10 minutes à 50 cm de l'abdomen du patient exposerait le soignant à 0.4 micro sievert, la réalisation d'une toilette de 30 minutes exposerait l'aide soignante à une dose de 1 micro sievert ; le brancardier qui assurerait un transport de 30 minutes recevrait 1 micro sievert.

Concernant l'entourage du patient, en considérant que le patient délivre un débit de dose au périnée de 100 micro sievert par heure, la dose maximale au public sera atteinte au bout de 10 heures de contact. Le débit est celui du jour de l'implantation. Il sera divisé par deux au bout de 60 jours.

Il est préconisé :

- de ne pas prendre pendant 6 mois les petits enfants (<13ans) et les femmes enceintes sur les genoux. (6 mois => divise par 8 le débit)
- de porter des préservatifs pendant les 2 mois suivants l'implantation. Cela protégera la partenaire au cas où une source passerait,
- de mettre toute source trouvée dans un récipient fermé qui sera entreposé dans l'armoire à pharmacie. Il faudra appeler le radiothérapeute pour la conduite à tenir.

Mesures de radioprotection à observer par le personnel soignant

Malgré le faible niveau de dose impartie, la connaissance du risque et sa prise en charge doit être connue de tous. Une étude de poste devra être réalisée. En effet, les chiffres donnés ont été estimés sur la base d'une mesure ponctuelle. Les trois moyens généraux de radioprotection sont : les écrans, la distance, le temps. Se protéger consiste à utiliser au mieux ces trois moyens.

- Les écrans :
 - le patient est le premier écran aux rayonnements émis par les sources,
 - un tablier de plomb peut être utilisé lors de l'implantation des sources et / ou lors de soin de longue durée et ou répétitifs.
 - les sources ne doivent pas rester hors de leur protection sans raison,
- La distance : se tenir éloigné des sources quand il n'est pas nécessaire d'intervenir, et utiliser des pinces quand cela est possible. Un grain tombé par terre se ramasse avec une pince.
- Le temps : un geste précis vaut mieux que de longues hésitations. Minimiser le temps dans la zone de débit de dose, répartir si possible les soins sur le plus de personnels différents.

Mesures de radioprotection à observer par le patient

- Filtrer les urines pendant les deux premiers mois afin de recueillir le cas échéant, des grains d'I-125 libres ; le(s) placer dans un flacon et les rapporter dans le service de radiothérapie afin qu'il(s) puisse(nt) être placé(s) dans la gammathèque pour être mis en décroissance.

- Recourir, lors de relations sexuelles, au port d'un préservatif les six premiers mois, au cas où un grain d'I-125 serait éjecté.

- L'activité professionnelle peut être reprise 15 jours à un mois après l'implantation.

- Les enfants ne doivent pas s'asseoir plus de 5 minutes sur les genoux du patient pendant les six premiers mois suivant l'implantation.

- Se tenir à 2 mètres au moins d'une femme enceinte durant les 3 premiers mois; la toucher, l'embrasser lui serrer la main est toutefois possible.

- Le seul risque est celui d'une intervention chirurgicale ou d'une autopsie au niveau prostatique avant 3 ans, période au bout de laquelle l'activité est considérée comme négligeable, c'est à dire lorsqu'elle atteint 50kBq (décret 86-1103, article 1^{er} et arrêté du 28/4/1989) ; ce délai correspond à une décroissance pendant 16 périodes de 60 jours, soit un peu moins de trois ans. C'est la raison pour laquelle il est précisé dans le dossier médical et sur l'information remise au patient de nous prévenir avant toute intervention devant avoir lieu avant ce délai afin de s'assurer que le chirurgien soit averti.

- Le patient est averti qu'en cas de décès, dans les trois ans qui suivent l'implantation, il y a nécessité de recourir à une crémation plutôt qu'à une inhumation.

- En cas de problème les patients pourront contacter le Pr Bolla (04.76.76.55.06) ou le Pr Descotes (04.76.76.59.22)

Annexe 2 : Questionnaire EORTC QLQ-C30 10

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de Naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limité d'une manière ou d'une autre pour accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous-êtes vous senti faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur ?)	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous-êtes vous senti tendu ?	1	2	3	4
22. Vous êtes vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes vous senti irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes vous senti déprimé ?	1	2	3	4
25. Avez-vous des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités SOCIALES ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

Scoring du QLQ-C30 :

	Echelle	Nb d'items	Rang de l'item	Numéros des items
Etat de santé global/qualité de vie	QdV	2	6	29,30
Echelles fonctionnelles				
- Capacité fonctionnelle	CF	5	3	1 à 5
- Capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir	CT	2	3	6,7
- Etat émotionnel	EM	4	3	21 à 24
- Capacité cognitive	CC	2	3	20,25
- Capacité à maintenir les relations sociales	CS	2	3	26,27
Echelles de symptômes/items				
- Fatigue	FA	3	3	10,12,18
- Nausées et vomissements	NV	2	3	14,15
- Douleur	DO	2	3	9,19
- Dyspnée	DY	1	3	8
- Insomnie	IN	1	3	11
- Manque d'appétit	MA	1	3	13
- Constipation	CO	1	3	16
- Diarrhées	DI	1	3	17
- Difficultés financières	DF	1	3	28

Annexe 3 : Questionnaire QLQ-PR 25 **Date :** **Numéro Patient :**

Les patients disent parfois qu'ils ont les symptômes suivants. Pourriez-vous indiquer dans quelle mesure vous avez ressenti ces symptômes ou eu ces problèmes au cours de la semaine passée ?

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous dû uriner fréquemment PENDANT LA JOURNEE ?	1	2	3	4
2. Avez-vous dû uriner fréquemment PENDANT LA NUIT ?	1	2	3	4
3. Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous du vous précipiter aux toilettes ?	1	2	3	4
4. Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner ?	1	2	3	4
5. Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes ?	1	2	3	4
6. Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?	1	2	3	4
7. Avez-vous eu mal en urinant ?	1	2	3	4

REPONDEZ A CETTE QUESTION UNIQUEMENT SI VOUS PORTEZ UNE PROTECTION POUR L'INCONTINENCE OU UN AUTRE SYSTEME RECUEILLANT L'URINE :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Le fait de porter une protection ou un autre système recueillant l'urine a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
9. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes urinaires ?	1	2	3	4
10. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes intestinaux ?	1	2	3	4
11. Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ?	1	2	3	4
12. Avez-vous eu du sang dans les selles ?	1	2	3	4
13. Vous êtes vous senti ballonné ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
15. Avez-vous eu les seins ou les mamelons douloureux ou gonflés ?	1	2	3	4
16. Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ?	1	2	3	4

Au cours des 4 dernières semaines...

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. PERDRE du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
18. PRENDRE du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
19. Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
20. Vous êtes-vous intéressé à la sexualité ?	1	2	3	4
21. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4

REPONDEZ AUX 4 QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
22. L'activité sexuelle vous a-t-elle procurée du plaisir ?	1	2	3	4
23. Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ?	1	2	3	4
24. Avez-vous eu de problèmes d'éjaculation (par exemple : « éjaculation sans émission de sperme »)	1	2	3	4
25. Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu des relations intimes avec quelqu'un ?	1	2	3	4

Annexe 4 : Score IPSS (International Prostate Score Symptom) et Qualité de vie

SCORE IPSS : 7 questions dont les réponses sont cotées de 0 à 5 :

- 0..... Jamais
- 1..... Environ 1 fois sur 5
- 2..... Environ 1 fois sur 3
- 3..... 1 fois sur 2
- 4..... 2 fois sur 3
- 5..... Presque toujours

QUESTIONNAIRE

Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après une miction ?	<input type="text"/>
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 ?!	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à retenir votre miction ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille et de la force du jet ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous du forcer ou pousser pour commencer à uriner ?!	<input type="text"/>
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 ?	<input type="text"/>
Votre total : score IPSS	0 à 35 <input type="text"/>

RESULTATS IPSS

Total des 7 items

- 0 - 7 Peu symptomatique
- 7 - 19 Modérément symptomatique
- 20 - 35..... Symptômes sévères

SCORE DE QUALITE DE VIE : ODV

Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :

1. Très satisfait
2. Satisfait
3. Plutôt satisfait
4. Partagé : ni satisfait si ennuyé
5. Plutôt ennuyé
6. Ennuyé
7. Très ennuyé

Annexe 5 : Classification TNM-UICC 2002 cancer de la prostate

T Tumeur primitive **TX** : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable ni visible en imagerie

T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué

T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.

N.B. : le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :

- T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

T2a : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins

T2b : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes

T2c : tumeur concernant les deux lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

T3a : extension extra capsulaire uni- ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

N Ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

M Métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : ganglions non régionaux

M1b : os

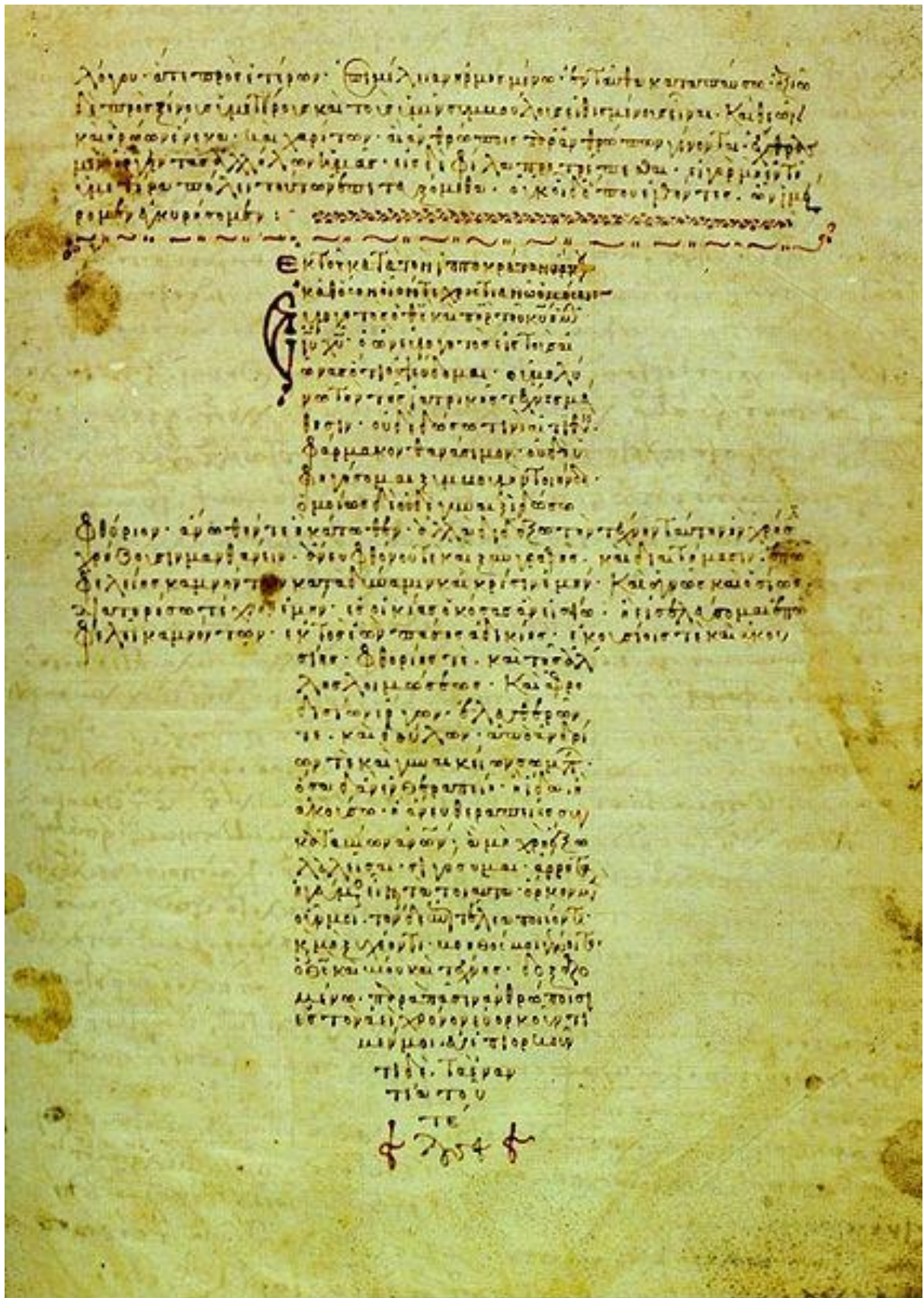
M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

BIBLIOGRAPHIE

1. Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M. et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, **53**: 68, 2008
2. Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J. et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, **360**: 1320, 2009
3. Cosset, J. M., Flam, T., Thiounn, N. et al.: [Permanent implant prostate cancer brachytherapy]. *Cancer Radiother*, **12**: 503, 2008
4. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*, **95**: 281, 2002
5. Ash, D., Flynn, A., Battermann, J. et al.: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, **57**: 315, 2000
6. Blasko, J. C., Ragde, H., Grimm, P. D. et al.: Prostate brachytherapy: importance of technique. *J Clin Oncol*, **14**: 1965, 1996
7. Holm, H. H., Juul, N., Pedersen, J. F. et al.: Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*, **130**: 283, 1983
8. Walsh, P. C., Partin, A. W.: Treatment of early stage prostate cancer: radical prostatectomy. *Important Adv Oncol*: 211, 1994
9. Kattan, M. W., Vickers, A. J., Yu, C. et al.: Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer*, **115**: 1005, 2009
10. Bono, A., Zurlo, A.: The EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group: 25 years of achievements and future strategies. *Eur J Cancer*, **38 Suppl 4**: S71, 2002
11. Recommandations 2007 en uro-oncologie, AFU, SFRO, GETUG, SFP. *Progrès en urologie*, **17**: 1017, 2007
12. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M. et al.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, **58**: 843, 2001
13. Stokes, S. H.: 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*, **47**: 129, 2000
14. Kupelian, P. A., Potters, L., Khuntia, D. et al.: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **58**: 25, 2004

15. Potters, L., Klein, E. A., Kattan, M. W. et al.: Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, **71**: 29, 2004
16. Cosset, J. M., Flam, T., Thiounn, N. et al.: Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **71**: 1042, 2008
17. Borchers, H., Kirschner-Hermanns, R., Brehmer, B. et al.: Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU Int*, **94**: 805, 2004
18. Potters, L., Morgenstern, C., Calugaru, E. et al.: 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, **179**: S20, 2008
19. Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr. et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **65**: 965, 2006
20. Mitchell, D. M., Swindell, R., Elliott, T. et al.: Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, **88**: 102, 2008
21. Toledano, A., Chauveinc, L., Flam, T. et al.: [PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure]. *Cancer Radiother*, **11**: 105, 2007
22. Ash, D., Al-Qaisieh, B., Bottomley, D. et al.: The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, **79**: 185, 2006
23. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, **280**: 969, 1998
24. Ramos, C. G., Carvalhal, G. F., Smith, D. S. et al.: Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol*, **161**: 1212, 1999
25. Ash, D., Bottomley, D., Al-Qaisieh, B. et al.: A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, **84**: 135, 2007
26. Cosset, J. M., Gomme, S., Peiffert, D. et al.: [Clinical and dosimetric analysis of 469 prostate cancer patients treated in France in 2005 by permanent implant brachytherapy using the Iodine 125 seeds IsoSeed Bebig: report to the French Economic committee of health products (CEPS)]. *Cancer Radiother*, **11**: 206, 2007
27. Xavier REBILLARD, L. C., Jean Luc MOREAU: Comment mesurer de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement du cancer localisé de la prostate ? *Prog Urol*, **16**: 749, 2006

28. Buron, C., Le Vu, B., Cosset, J. 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*, **67**: 812, 2007
29. Ferrer, M., Suarez, J. F., Guedea, F. et al.: Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **72**: 421, 2008
30. Penson, D. F., McLerran, D., Feng, Z. et al.: 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol*, **173**: 1701, 2005
31. Dalkin, B. L., Christopher, B. A., Shawler, D.: Health related quality of life outcomes after radical prostatectomy: attention to study design and the patient-based importance of single-surgeon studies. *Urol Oncol*, **24**: 28, 2006
32. Hu, J. C., Elkin, E. P., Pasta, D. J. et al.: Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol*, **171**: 703, 2004
33. Eden, C. G., Neill, M. G., Louie-Johnsun, M. W.: The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves'. *BJU Int*, 2008
34. Vickers, A. J., Savage, C. J., Hruza, M. et al.: The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009
35. Ficarra, V., Novara, G., Artibani, W. et al.: Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*, 2009
36. Long, J. A., Cinquin, P., Troccaz, J. et al.: [Preclinical development of the TIMC LER (light endoscope robot)]. *Prog Urol*, **16**: 45, 2006
37. Long, J. A., Cinquin, P., Troccaz, J. et al.: Development of miniaturized light endoscope-holder robot for laparoscopic surgery. *J Endourol*, **21**: 911, 2007
38. Reynier, C., Troccaz, J., Fourneret, P. et al.: MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med Phys*, **31**: 1568, 2004



Publication byzantine du XII^e siècle du serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.*