



**HAL**  
open science

**Traitement du cancer localisé de la prostate par  
curiethérapie à l'iode 125 : à propos de 200 patients  
traités de juillet 2001 à janvier 2011 au CHU de  
Grenoble**  
Camille Verry

► **To cite this version:**

Camille Verry. Traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie à l'iode 125 : à propos de 200 patients traités de juillet 2001 à janvier 2011 au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00634288

**HAL Id: dumas-00634288**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00634288>**

Submitted on 17 May 2012

**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 2011

n °

**TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA  
PROSTATE PAR CURIETHERAPIE A L'IODE 125 :  
à propos de 200 patients traités de juillet 2001 à janvier 2011  
au CHU de Grenoble**

**THESE**

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

**Camille VERRY**

Né le 1<sup>er</sup> novembre 1981 à Echirolles (38)

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Michel Bolla (Président du Jury)

Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes

Madame le Professeur Mireille Mousseau

Monsieur le Professeur Jacques Balosso

Monsieur le Docteur Jean-Yves Giraud

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

**Le 19 octobre 2011**

*à Armelle mon Amour,  
à Eliott, notre fils*

## Année universitaire 2010-2011

Doyen de la faculté : **M. le Professeur ROMANET**

### Liste des Professeurs d'Université - Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	Adresse
ALBALADEJO	Pierre	Clinique d'anesthésie
ARVIEUX- BARTHELEMY	Catherine	Clinique de chirurgie et de l'urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et informatique médicale
BAGUET	Jean-Philippe	Clinique de cardiologie / hypertension artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Clinique médecine légale
BAUDAIN	Philippe	Clinique radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Clinique dermatologie-venereologie- photobiologie et allergologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Clinique endocrino diabeto nutrition
BERGER	François	Oncologie médicale
BLIN	Dominique	Clinique chirurgie cardiaque
BOLLA	Michel	Radiothérapie
BONAZ	Bruno	Clinique hepato-gastro- entérologie
BOSSON	Jean-Luc	Dpt de méthodologie de l'information de sante
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes -
BRAMBILLA	Elisabeth	Dpt anatomie & cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Clinique de pneumologie
BRICHON	Pierre-Yves	Clinique de chirurgie vasculaire et thoracique
BRIX	Muriel	Clinique chir. Maxillo-faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie- hématologie

CARPENTIER	Patrick	Clinique médecine vasculaire
CARPENTIER	Françoise	Clinique urgence
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Clinique de neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Clinique endocrino diabeto nutrition
CHAFFANJON	Philippe	Clinique chirurgie thoracique, vasculaire et endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Clinique de chirurgie cardiaque
CHIQUET	Christophe	Clinique ophtalmologique
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie - Faculté de médecine
CINQUIN	Philippe	Dpt d'innovations technologiques-
COHEN	Olivier	Délégation - HC forum
COUTURIER	Pascal	Clinique médecine gériatrique
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Dpt médecine & sante du travail
DEBILLON	Thierry	Clinique rea. & médecine néonatale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et informatique médicale
DESCOTES	Jean-Luc	Clinique urologie
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - id17 /Esrif
FAGRET	Daniel	Clinique de médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Clinique de chirurgie digestive et de l'urgence
FAVROT	Marie Christine	Dpt de biologie intégrée / Cancérologie
FERRETTI	Gilbert	Clinique radiologie & imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	Clinique nutrition artificielle
FRANCO	Alain	Clinique vieillissement et handicap
FRANCOIS	Patrice	Dpt de veille sanitaire

GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	Clinique de rhumatologie
GAY	Emmanuel	Clinique neurochirurgie
GIRARDET	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	
HALIMI	Serge	Clinique endocrino-diabeto-nutrition
HOMMEL	Marc	Clinique de neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Département génétique et procréation
JUVIN	Robert	Clinique de rhumatologie - Hôpital Sud
KAHANE	Philippe	Clinique de neurologie
KRACK	Paul	Clinique de neurologie
KRAINIK	Alexandre	Clinique neuroradiologie & IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	Département d'anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS	Jean-François	Clinique neuroradiologie & IRM
LEBEAU	Jacques	Clinique chir. Maxillo-faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Clinique dermatologie-venereologie-photobiologie et allergologie
LEROUX	Dominique	Département biologie et pathologie de la cellule
LEROY	Vincent	Clinique d'hepato gastro enterologie
LETOUBLON	Christian	Clinique chirurgie digestive & urgence
LEVERVE	Xavier	Laboratoire thérapeutique
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie ADN - pole 9 couple/enfant
MACHECOURT	Jacques	Clinique de cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Clinique chirurgie vasculaire & thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du travail /dpt de biologie intégrée
MALLION	J. Michel	

MASSOT	Christian	Clinique médecine interne
MAURIN	Max	Département des agents infectieux / bactériologie
MERLOZ	Philippe	Clinique chir. Orthopedie traumatologie
MORAND	Patrice	Dpt des agents infectieux / virologie
MOREL	Françoise	Biochimie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie/ Cancérologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie médicale
MOUTET	François	Chir. Plastique et reconstructrice et esthétique
PASQUIER	Basile	Anatomopathologie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Clinique réanimation
PELLOUX	Hervé	Département des agents infectieux parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Clinique physiologie sommeil & exercice
PERENNOU	Dominique	Service de rééducation
PERNOD	Gilles	Clinique de médecine vasculaire-
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	Clinique pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Clinique médicale pédiatrique
POLACK	Benoît	Département de biologie et pathologie de la cellule
POLLAK	Pierre	Neurologie
PONS	Jean-Claude	Clinique universitaire gynécologie obstétrique
RAMBEAUD	J Jacques	Clinique urologie
REYT	Emile	Clinique o.r.l.
ROMANET	J. Paul	Clinique ophtalmologique
SARAGAGLIA	Dominique	Clinique orthopédique et traumatologie

SCHAAL	Jean-Patrick	Clinique universitaire gynécologie obstétrique
SCHMERBER	Sébastien	Clinique o.r.l.
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt anatomie & cytologie pathologiques
SEIGNEURIN	Jean- Marie	Dpt agents infectieux
SELE	Bernard	Dpt génétique & procréation
SESSA	Carmine	Chirurgie thoracique vasculaire
SOTTO	Jean-Jacques	Hématologie
STAHL	Jean-Paul	Clinique infectiologie
TIMSIT	Jean-François	Clinique réanimation médicale
TONETTI	Jérôme	Clinique orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Clinique de cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et traitement de l'image
ZAOUI	Philippe	Clinique néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique hépato-gastro-enterologie



## Liste des Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	ADRESSE
BOTTARI	Serge	Département de Biologie Intégrée
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie
BRICAULT	Ivan	Clinique de radiologie et imagerie médicale
BRIOT	Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Clinique de médecine Nucléaire
CRACOWSKI	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie
CROIZE	Jacques	Département des agents infectieux
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de physiologie sommeil et exercice
DERANSART	Colin	GIN - BATIMENT E. SAFRA
DETANTE	Olivier	Clinique de Neurologie
DROUET	Christian	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie - BATIMENT J. ROGET.
EYSSERIC	Hélène	Clinique de Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Biologie de la procréation / CECOS
FAURE	Julien	Département génétique et procréation
GARBAN	Frédéric	Unité clinique thérapie cellulaire
GAVAZZI	Gaëtan	Clinique médecine interne gériatrique
GRAND	Sylvie	Clinique de Radiologie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation

HOFFMANN	Pascale	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Clinique d'Anesthésie
LABARERE	José	Département de veille sanitaire
LAPORTE	François	Département de biologie intégrée
LARDY	Bernard	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie
LARRAT	Sylvie	Département des agents infectieux
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Clinique de Physiologie sommeil et exercice
MALLARET	Marie-Reine	Unité d'Hygiène Hospitalière
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'innovations technologiques
MOUCHET	Patrick	Clinique de Physiologie sommeil et exercice
PACLET	Marie-Hélène	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	Département d'anatomie et cytologie pathologiques
PELLETIER	Laurent	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale
RAY	Pierre	Biologie de la reproduction
RENVERSEZ	J.Charles	Département de biologie intégrée
RIALLE	Vincent	Laboratoire TIMC LA TRONCHE
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	Département de biologie et pathologie de la cellule
TAMISIER	Renaud	Clinique de Physiologie sommeil
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale

# Remerciements

## **Au Professeur Michel Bolla**

Vos connaissances de l'être humain et de la maladie, votre expertise clinique, vos talents d'orateur internationalement reconnus ont fait mon admiration. C'est une chance que d'apprendre à vos côtés. Vous m'avez fait l'honneur non seulement de me proposer ce sujet mais aussi de présider le jury de cette thèse. Je vous en remercie sincèrement.

## **Au Professeur Jacques Balosso**

Votre passion pour la radiothérapie et la science en général, votre goût immodéré pour l'enseignement m'ont fait choisir cette spécialité. Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements et suis très honoré de vous compter parmi les membres du jury et de vous soumettre ce travail.

## **Au Professeur Jean-Luc Descotes**

Vos qualités de chirurgien et d'enseignant me sont apparues dès mon externat en urologie. Votre engagement pour la cancérologie et la pluridisciplinarité est un exemple. C'est avec grand plaisir que j'apprends désormais à vos côtés la curiethérapie. Je vous en remercie sincèrement.

## **Au Professeur Mireille Mousseau**

Votre humanité, votre sens clinique, votre écoute, vos connaissances et votre gentillesse ont accompagné mes premiers pas en oncologie médicale. Je vous remercie sincèrement de m'avoir initié à l'oncologie et de faire partie des membres du jury.

## **Au Docteur Jean-Yves Giraud**

Votre dynamisme, votre bonne humeur et vos compétences en physique médicale sont remarquables. Votre aide fut très précieuse pour la réalisation de ce travail et votre expertise indispensable pour l'activité de curiethérapie. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre du jury.

### **A mes maitres d'internat Grenoblois :**

Docteur Xavier Artignan, Dr Violaine Beneyton, Docteur Danièle Brochon, Dr Angélique Duparc, Docteur Philippe Fournernet, Docteur Isabelle Gabelle-Flandin, Dr Mathieu Laramas, Docteur Mansour Rastkah, Docteur Christine Rebischung, Docteur Caroline Pasteris, Docteur Laetitia Stefani, Docteur Julie Villa et Docteur Florence Vincent:

En tant qu'enseignants vous m'avez fait découvrir et aimer ce métier d'oncologue-radiothérapeute. C'est en vous observant que j'ai appris les bases de la relation médecin malade. Grâce à votre sympathie, mes années en tant qu'interne au CHU de Grenoble resteront comme un excellent souvenir.

### **Au service de Radiothérapie de Grenoble :**

Vous formez une belle équipe, dynamique et chaleureuse, trop nombreux pour tous vous citer, je vous remercie pour m'avoir intégré à votre équipe et permettre cette bonne ambiance de travail au quotidien.

### **Au Professeur René Schaerer :**

Quelle chance d'avoir été votre voisin, quel luxe d'avoir été votre passager pendant tant d'années...ce n'est sûrement pas un hasard si je fais cette spécialité.

### **A l'équipe de Clarac du CHU de Fort de France :**

Docteur Patrick Escarmant, Docteur Sylvie Biver, Docteur Marie-Pierre Meurisse, Docteur Catherine Lorinet, Docteur Marius Pop, Dr Nadira Saidi, Dr Nathalie Grossat, Paul Sargos, Danièle, Eric et toute l'équipe :

Ces 6 mois dans votre service, de l'autre côté de l'atlantique, furent riches d'enseignements tant au point vue de la spécialité que des relations humaines. Merci de votre accueil et de votre gentillesse.

### **Au service de radiothérapie de l'Institut Curie :**

Pr Alain Fourquet, Dr François Campana, Dr Rémi Dendale, Dr Sylvie Helfre, Dr Claire Alapetite et tous les autres :

Merci de m'avoir si bien accueilli pendant ces 6 mois. Travailler à vos côtés fut un honneur et un plaisir, c'est une chance d'avoir pu découvrir votre expertise clinique, la tomothérapie et la protonthérapie.

### **Au Laboratoire de Recherche de Radiobiologie EA3738 de Lyon Sud :**

Cette année parmi vous m'a fait découvrir le monde fascinant de la recherche avec beaucoup de bons souvenirs. Merci de votre patience pour avoir formé un novice à la culture cellulaire, au test des comètes, à la recherche de micronoyaux...et autres réjouissances.

### **Aux internes rencontrés lors des stages :**

Karim, Rym, Mélanie, Audrey, JC, Anne-Claire, Alexandre, Oxana, Ciprian, Nicolas, Aurélie, Cristina ...travailler avec vous fut toujours plaisant et enrichissant.

### **A ceux qui ont permis ce travail :**

Au Dr Caroline Thuillier pour l'avoir si bien initié,

A Marc Colonna pour son efficacité et sa disponibilité dans la réalisation des statistiques de cette étude,

A Florence Jover, pour cette aide précieuse sur la base de données et le coup de pouce final de juillet,

A Mara Conil pour le recueil de données et tout le travail produit au début du projet.

**A ma famille :**

A mon père, Philippe, disparu trop tôt dans nos montagnes enneigées.

A ma mère, Anne, pour tout et Christophe, pour le reste.

A mes frères adorés, Damien, Pierre et Théo ainsi que leurs compagnes et enfant.

.....quel bonheur et chance de vous avoir à mes côtés !

A la famille Bertrand, une ribambelle de joie et de solidarité.

A la famille Verry, nos racines et notre culture.

A la famille Brumelot, nombreuse, accueillante et généreuse.

A la famille Orosco, belle par définition.

## **A mes amis :**

A Mathieu, de la première année de maternelle aux bancs de la fac de médecine, que d'années passées ensembles et d'amitié partagée.

A Marie, une cousine, une amie et bien plus encore. Tu me connais par cœur. Merci d'être toujours présente au bon moment.

A Romain, 10 ans de médecine ensemble, 100 sommets gravis, plus de 1000 fiestas et une joie toujours intacte de se retrouver.

A Abel, sportif né, serial-lover mais avant tout un ami épatant. L'épopée glacière des Rocheuses avec Sylvain imprégnera encore longtemps mes rétines.

A Samuel et Estelle, heureusement qu'il y a votre mariage le week end avant ma thèse pour vous faire part de toute l'amitié que je vous porte.

A Fiorella, depuis « Michallon Paradise » en passant par Tulum, Quito et les Tobago Keys tu nous manques notre italienne préférée !

A Tomek et Juliette, notre caution « bourgeois bohème cultivé parisien » mais surtout une amitié sincère.

A Marlène, une joie de vivre et une gentillesse qui m'accompagnent depuis plus de 10 ans.

A Sylvain, notre philosophe.

A Clotilde, notre sourire.

A Eve, notre gaité.

A Olivia, sans qui le master n'aurait pas eu la même saveur.

A Baptiste et Elsa, après le tour du monde et le nord Isère on va enfin pouvoir se voir.

A l'époque « PJA », Max, Nico, Marion, Sly, le O, le A, Maeva, Eve, Anne-so, Alice et toute la bande...une bouffée d'oxygène avec un parfum de vacances.

A mes amis de la Faculté de Médecine : Eve, Elodie, Amandine, Domitille, Camille, Johan, Brosse et Brosset, Céline, les Marie et les autres... que de souvenirs des TD d'Anat au concours de l'Internat en passant par les soirées au Cham', l'humanitaire, la coinche...

A mes amis de Martinique, Jo & Jo quelle chance d'avoir été votre coloc, Antoine et Claire, Laurent et Aurélie, Pauline et Amaury, Paul ... beaucoup de souvenirs, de souk love enrhumé, de surf, de kite et de plongées. Loin des nôtres vous étiez une famille pendant 6 mois.

A mes amis « de la bande de kiné », Marie et Fab, Sylvain, Clément, Camille et Mathieu, Bertille et Fred, Jer et Océ.... Quelle énergie !

A tous ceux que j'oublie forcément.....

**Aux patients :**

C'est grâce à vous que l'on grandit chaque jour, c'est votre énergie et votre envie de vivre qui nous font avancer. Merci de votre confiance.



# SOMMAIRE

Abréviations .....	19
<b>I INTRODUCTION</b> .....	20
<b>II PATIENTS ET METHODES</b> .....	23
2.1 Indications de la curiethérapie de prostate.....	23
2.2 Description de la cohorte .....	24
2.3 Protocole de curiethérapie .....	28
2.3.1 Composition de l'équipe .....	28
2.3.2 Type de sources utilisées : .....	28
2.3.3 Préparation préalable.....	29
2.3.4 Implantation des grains d'iode 125 .....	29
2.3.5 Suite opératoire .....	35
2.4 Dosimétrie per-opératoire .....	35
2.4.1 Définition des volumes cibles.....	35
2.4.2 Définition des organes à risques (OAR) .....	35
2.4.3 Dose de prescription et critères dosimétriques .....	36
2.5 Dosimétrie à 1 mois .....	37
2.5.1 Méthode .....	37
2.5.2 Définition des volumes cibles .....	37
2.5.3 Identification des grains .....	40
2.6 Recueil de données .....	40
2.7 Méthodologie statistique.....	42
<b>III RESULTATS</b> .....	43
3.1 Nombre de curiethérapies .....	43
3.1.1 Conversion curiethérapie / irradiation externe ou chirurgie .....	43

3.1.2 Radiothérapie de rattrapage immédiate.....	43
3.2 Respect des indications de curiethérapie .....	44
3.3 Résultats carcinologiques .....	44
3.3.1 Survie brute.....	44
3.3.2 Survie spécifique.....	44
3.3.3 Survie sans récurrence biochimique .....	46
3.4 Etude des récurrences biochimiques.....	46
3.4.1 Caractéristiques initiales des patients en récurrence biochimique.....	46
3.4.2 Données dosimétriques .....	47
3.4.3 Diagnostic de la récurrence biochimique.....	49
3.4.4 Traitement des récurrences .....	49
3.5 Rebond et prostatite .....	50
3.6 Etude dosimétrique .....	51
3.6.1 Comparaison dosimétrie per opératoire et dosimétrie à 1 mois.....	51
3.6.2 Evolution du volume prostatique .....	52
3.6.3 Nombre de grains d'iode 125 implantés : extériorisation et migration.....	53
3.6.4 Corrélation dose-efficacité.....	54
3.7 Evaluation des effets secondaires du traitement.....	56
3.7.1 Toxicité aiguë.....	56
3.7.2 Toxicité tardive .....	58
3.7.3 Evolution du score IPSS .....	58
3.7.4 Corrélation entre dose reçue et toxicité.....	59
<b>IV DISCUSSION .....</b>	<b>62</b>
4.1 Faiblesses de l'étude.....	62
4.2 Respect des indications.....	62
4.3 Technique de curiethérapie.....	63
4.3.1 Preplanning ou dosimétrie en temps réel ? .....	63

4.3.2 Grains libres ou grains liées ? .....	63
4.3.3 Problématique de l'arche pubienne.....	64
4.4 Qualité de la dosimétrie .....	66
4.5 Analyse des résultats carcinologiques .....	66
4.5.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie.....	66
4.5.2 Comparaison avec les autres traitements du cancer de la prostate .....	67
4.5.3 Problématique des rebonds .....	70
4.6 Facteur de risque de récurrence après curiethérapie.....	71
4.7 Traitement de rattrapage .....	71
4.8 Effets secondaires et qualité de vie après curiethérapie .....	72
4.9 Quelle utilité reste-t-il pour le scanner dosimétrique à 1 mois ? .....	73
4.10 Perspectives .....	74
<b>V CONCLUSION</b> .....	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>77</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>82</b>
Annexe 1 : Classification TNM 2002.....	82
Annexe 2 : Score IPSS.....	83
Annexe 3 : Fiche de Radioprotection des patients .....	85
Annexe 4 : Document d'information pour le personnel soignant.....	86
Annexe 5 : Toxicité aiguë selon le CTC AE v 2.0 .....	88
Annexe 6 : Toxicité Tardive selon RTOG/EORTC .....	89

# Abréviations

ASTRO	American society of Therapeutic Oncology
AFU	Association Française d'Urologie
CTV	Clinical Target Volume
CTC AE	Commun Toxicity Criteria Adverse Event
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
D90	Dose couvrant 90 % du volume cible
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HDV	Histogramme Dose Volume
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IPSS	International Prostate Score Symptom
OAR	Organe A Risque
PSA	Prostate Specific Antigen
PTV	Planning Target Volume
STIC	Soutient aux Techniques Innovantes et Couteuses
TIMC-IMAG	Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble
V100	Pourcentage du volume cible recevant 100% de la dose de prescription
V150	Pourcentage du volume cible recevant 150% de la dose de prescription

# I INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent en France avec 71 600 nouveaux cas en 2010 selon l'Institut de Veille Sanitaire. Il devance en fréquence le cancer du poumon (26 900 cas) et le cancer colorectal (21 100 cas). Sa prise en charge demeure un problème de santé publique avec 8 800 décès en France en 2010 (<http://www.invs.sante.fr>).

Bien que le bénéfice d'un dépistage généralisé du cancer de la prostate ne soit pas établi (1, 2), de nombreux patients ont recours au dépistage individuel. Ce dépistage comporte un toucher rectal et un dosage du PSA sérique, indiqué chez l'homme à partir de 50 ans avec une espérance de vie estimée à plus de 10 ans. La découverte d'une prostate suspecte au toucher rectal ou d'une élévation anormale du taux de PSA entraîne la réalisation de ponctions biopsiques prostatiques dont la positivité confirme le diagnostic d'adénocarcinome prostatique. Ces pratiques ont entraîné la découverte de nombreux cancers de la prostate à un stade localisé de faible risque selon les critères de D'Amico (3) :  $PSA \leq 10$  ng/ml et score de Gleason  $\leq 6$  et stade clinique T1c ou T2a. L'émergence de ces cancers de bon pronostic pose la question du traitement offrant les meilleurs résultats carcinologiques avec le moins d'effets secondaires. Les possibilités thérapeutiques du cancer de prostate localisé sont en 2011 de quatre ordres (4) : surveillance active, prostatectomie radicale, radiothérapie externe conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité et la curiethérapie.

La curiethérapie du cancer prostatique a été proposée en France dès le début du siècle dernier (5) ; le principe consiste à implanter des sources radioactives au cœur même de la prostate. Des doses très élevées peuvent ainsi être délivrées au niveau du tissu tumoral tout en limitant l'irradiation des tissus sains environnants grâce à un important gradient de dose. Les premières tentatives d'implantation de microtubes de radon, d'aiguilles de radium, de grains d'or 198 ou de fils d'iridium 192 sont longtemps restées anecdotiques. Ce n'est que dans les années 1980 que la mise au point de l'échographie endorectale et de micrograins d'iode 125 (ou de palladium 103) ont permis le développement de la curiethérapie. Les premières implantations de grains permanents ont eu lieu à la fois aux États-Unis et en Europe, il y a plus de 20 ans. On évalue actuellement le nombre de patients traités chaque année par curiethérapie pour un adénocarcinome de prostate(6) à plus de 40 000 aux Etats Unis et 1 500 en France. En 2011, la curiethérapie par implants permanents de grains d'iode 125 par voie

transpérinéale est considérée en France comme un standard du traitement du cancer localisé de la prostate.

Le projet a été conçu et rédigé en 2000 par le Pr Bolla, après l'accord de participation du Pr Rambaud (responsable de la Clinique d'Urologie et de Transplantation). La mise en œuvre de l'activité de curiethérapie a été permise par le travail conjoint des services d'Urologie (Pr Descotes), de Physique Médicale (Jean Yves Giraud et Andrée Dusserre) et de Radiothérapie (Pr Bolla). La collaboration de ces trois spécialités a été indispensable à la réalisation de cette technique faisant appel aux compétences de chacun. Le financement a été obtenu pendant 3 ans grâce à un STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Couteuses) dans le cadre d'un appel d'offres émanant de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins (Monsieur Couty) ; un relais a été pris par la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble, avant que le remboursement des grains d'iode 125 soit assuré par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Grenoble.

La première curiethérapie a eu lieu au CHU de Grenoble le vendredi 13 juillet 2001 en présence du Pr Stone du Mont Sinai Hospital de New York, qui a accompagné l'équipe au cours des 10 premières curiethérapies, dans le cadre du contrat avec la Société Bébig® qui fournissait les grains.

Cette thèse rapporte l'expérience du CHU de Grenoble en matière de curiethérapie prostatique d'après une cohorte de 200 patients avec un recul maximum de 10 ans avec pour objectif l'évaluation des pratiques pour améliorer l'offre de soins proposée aux patients. Cette thèse fait suite à celle du Dr Thullier (Urologue) qui avait analysé et comparé en 2009 les 122 premiers patients traités par curiethérapie avec une cohorte contemporaine de patients soumis à une prostatectomie radicale.

Les données ont été saisies de manière prospective grâce à deux Attachées de Recherche Clinique de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie, Mme Mara Conil jusqu'en 2007 puis Mme Florence Jover jusqu'en 2011. Les données saisies concernent : le stade initial du cancer, les facteurs de pronostic, l'évolution de la maladie avec les taux de PSA, les éventuelles toxicités aiguës et chroniques. Outre les données cliniques prospectives, nous avons recueilli pour chaque patient les données dosimétriques à J0 (per-opératoire) et à J30 (sur le scanner d'évaluation à 1 mois de l'intervention).

Nous rapportons dans cette étude les résultats carcinologiques, la toxicité et l'évaluation dosimétrique de l'ensemble de notre cohorte. Nous comparons les données dosimétriques à J0 et celles à J30 et cherchons à établir une corrélation entre les données dosimétriques et les résultats cliniques. Ces résultats sont analysés à la lumière des données de la littérature.

## II PATIENTS ET METHODES

Cette étude prospective concerne une série de 200 patients traités pour un adénocarcinome localisé de la prostate par curiethérapie par iode 125 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble de juillet 2001 à janvier 2011 par les équipes médicales de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie (Pr Bolla et Pr Balosso) et de la Clinique Universitaire d'Urologie et de Transplantation rénale (Pr Rambaud et Pr Descotes).

### 2.1 Indications de la curiethérapie de prostate

Toutes les indications de curiethérapie sont décidées lors de réunion de concertation multi disciplinaire. Les patients doivent répondre aux critères d'inclusion des cancers localisés de bas risque, selon les recommandations de l'ASTRO et de l'EORTC (7) à savoir :

- Adénocarcinome de prostate histologiquement prouvé avec réalisation d'au moins six biopsies écho guidées (3 dans chaque lobe)
- Stade cT1b-c, T2a N0 M0 (selon l'UICC 2002 : annexe 1)
- Score de Gleason  $\leq 6$
- PSA  $\leq 10$  ng/ml
- Volume prostatique inférieur à 60 cm<sup>3</sup> déterminé par échographie endo-rectale
- Age inférieur à 75 ans
- Etat général conservé avec statut de performance OMS  $\leq 2$
- Anesthésie générale ou rachianesthésie possible
- Absence d'irradiation pelvienne antérieure
- Absence de résection prostatique endo-urétrale antérieure
- Consentement éclairé du patient (formulaire d'information)

A ces critères on peut ajouter l'absence de troubles mictionnels significatifs avec un score IPSS inférieur à 15 (International Prostate Score Symptom) (annexe 2).



Les patients ont tous été vus avant inclusion par les Professeurs Bolla et Descotes pour la réalisation d'un examen clinique comportant un toucher rectal, l'établissement du score IPSS, une débitmétrie urinaire et la détermination du volume prostatique par échographie endo-rectale.

## 2.2 Description de la cohorte

Entre juillet 2001 et janvier 2011, 200 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique ont été inclus de manière prospective. Le suivi médian est de 53 mois [5 – 119].

Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau I. L'âge moyen de la population est de 67 ans [51- 80].

Le volume prostatique moyen mesuré par échographie le jour de la curiethérapie est de 40 ± 12 cc [14- 80].

La moyenne du score IPSS en prétraitement est de 6 ± 5 avec comme valeurs extrêmes 0 – 24.

Caractéristiques	Moyenne	Médiane	Ecart type	[Min - Max]
Age (années)	67	67	± 6	51 - 80
Volume prostate (cc)	40	37	± 12	14 - 80
Score IPSS (/35)	6	5	± 5	0 - 24

**Tableau I** : Caractéristiques cliniques des 200 patients de la cohorte de curiethérapie.

Concernant le stade clinique TNM (UICC 2002), on retrouve dans notre série (tableau II) :

- 78.5 % de stade T1c, non palpable au toucher rectal
- 19.5 % de stade T2a (concernant moins de la moitié d'un lobe)
- 2 patients de stade T2b (tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe)
- 1 patient de stade T2c (tumeur concernant les 2 lobes prostatiques)
- 1 patient de stade T3a (extension extra capsulaire).

Le score de Gleason, pratiqué sur les biopsies prostatiques, est dans 77 % des cas égal à 6 (3+3). Dans 12 % des cas ce score est de 7 (3+4) et dans 9 % des cas il est de 5. A noter que pour 3 patients le score histo-pronostic de Gleason est de 4 (2+2) et un patient a été traité par curiethérapie avec un score à 9 (4+5).

La concentration sérique moyenne des taux de PSA au diagnostic est de 6.7 ng/ml avec 83 % des patients qui ont un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, 8 % des patients qui ont un taux de PSA pouvant être considéré comme normal, inférieur à 4ng/ml et 9 % ont un taux supérieur à 10 ng/ml.

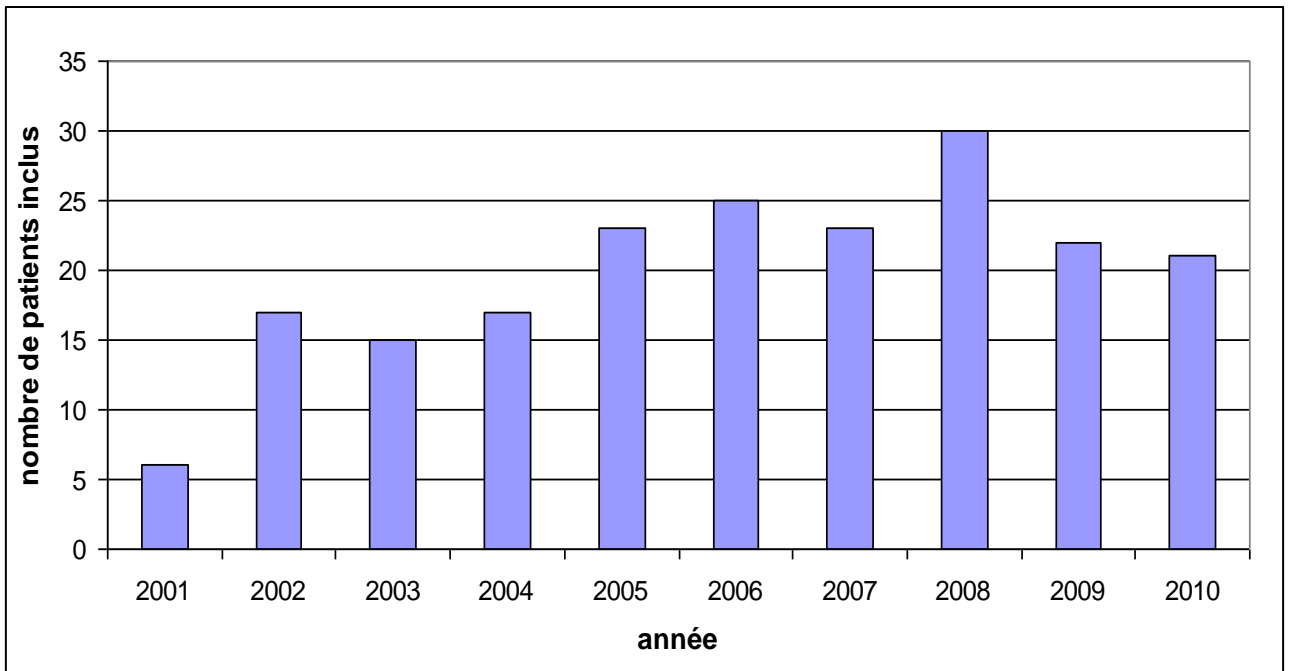
Au total, 81.5 % des patients appartiennent au groupe à faible risque de rechute selon les critères de D'Amico (T1c-T2a et PSA <10ng/ml et Gleason <7), 17 % au groupe intermédiaire (T2b, gleason 7 ou PSA entre 10-20 ng/ml) et 1.5 % patients appartiennent au groupe à risque élevé de rechute ( $\geq$ T2c, Gleason  $\geq$ 8 ou PSA >20 ng/ml).

Le nombre annuel de patients traités par curiethérapie est en moyenne de 20 avec une augmentation du nombre de patients inclus durant les 4 premières années (figure 1).

Caractéristiques	Catégorie	n	%
Stade tumoral	T1c	157	78.5
	T2a	39	19.5
	T2b	2	1.0
	T2c	1	0.5
	T3	1	0.5
Score de Gleason	≤5	21	10.5
	6	154	77
	7	24	12
	≥8	1	0.5
PSA (ng/ml)	<4	16	8
	4-10	166	83
	>10	18	9
Groupe de d'Amico	Faible risque	163	81.5
	Risque intermédiaire	34	17
	Risque élevé	3	1.5

**Tableau II** : Facteurs pronostics et classification de d'Amico de la cohorte de curiethérapie

(n= 200).



**Figure 1:** Inclusion annuelle des patients

## **2.3 Protocole de curiethérapie**

La technique utilisée est une curiethérapie à bas débit de dose, par implants permanents de grains libres d'iode 125, sous anesthésie générale, par voie transpérinéale avec dosimétrie en temps réel. Ces sources radioactives vont délivrer la dose requise sur plusieurs mois (demi-vie de 60 jours de l'iode 125) et resterons par la suite en intra prostatique.

### **2.3.1 Composition de l'équipe**

L'équipe de curiethérapie prostatique comprend un urologue (Pr J.-L. Descotes), un oncologue-radiothérapeute (Pr M. Bolla), un radio-physicien (J.-Y Giraud ou A. Dusserre) et un anesthésiste, une infirmière et une aide-soignante du bloc d'urologie. Cette équipe est restée la même pendant les 10 ans de l'étude. Il faut ajouter le personnel soignant de l'unité d'hospitalisation de radiothérapie-médecine nucléaire. Tout ce personnel est soumis aux mesures de radioprotections détaillées dans l'annexe 3.

### **2.3.2 Type de sources utilisées :**

En France, seules des sources d'iode 125 mesurant 4,5 mm de long et 0,8 mm de diamètre, enrobées d'une capsule de titane sont utilisées (figure 2). L'activité de chaque grain est d'environ 0,5 mCi ( $\pm 0,1$  mCi). L'énergie des photons émis est de 27 à 35 KeV et la demi-vie de 60 jours. L'iode 125 est produit à partir du Xe-124 (Xenon) par capture d'un neutron thermique puis se désexcite en devenant du Te-125 (Tellure). La couche de demi-absorption dans les tissus de 3 cm permet leur utilisation avec des mesures simples de radioprotection détaillée dans l'annexe 4. Une épaisseur de 0.25 mm de plomb suffit pour arrêter 99% des rayonnements photoniques issus de la désintégration de l'iode 125.



**Figure 2 :** Grains d'iode 125 utilisés pour la curiethérapie prostatique.

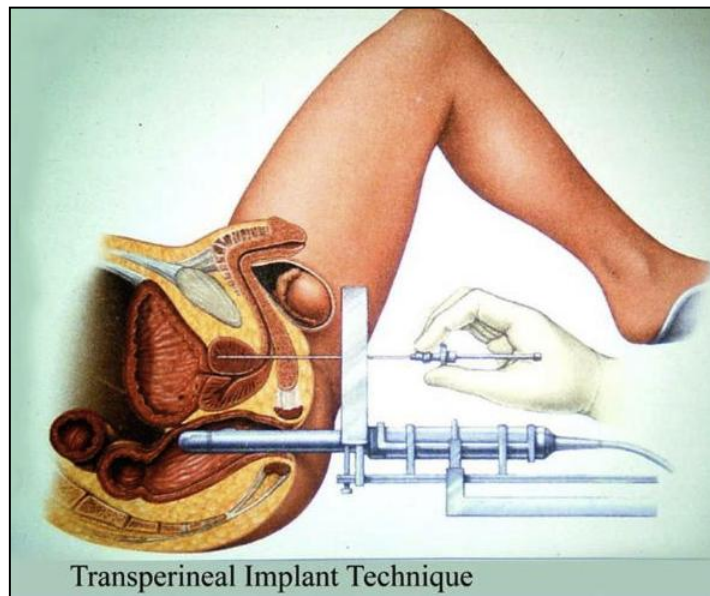
### **2.3.3 Préparation préalable**

Une étude volumétrique échographique de la prostate 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 transmis par l'urologue à l'équipe radiophysique qui effectue la commande auprès de la société choisie (Bébig®, Nuclétron®, puis Bébig ® selon le résultat de l'appel d'offre). Les grains sont réceptionnés par les physiciens de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie et déposés à la gamma thèque.

La préparation du patient comprend l'arrêt des anticoagulants et anti-agrégants plaquettaires dix jours avant l'intervention avec relais des antivitamines K par des héparines de bas poids moléculaire si nécessaire. La veille et le matin même de l'intervention, un lavement est réalisé pour assurer une vacuité rectale.

### **2.3.4 Implantation des grains d'iode 125**

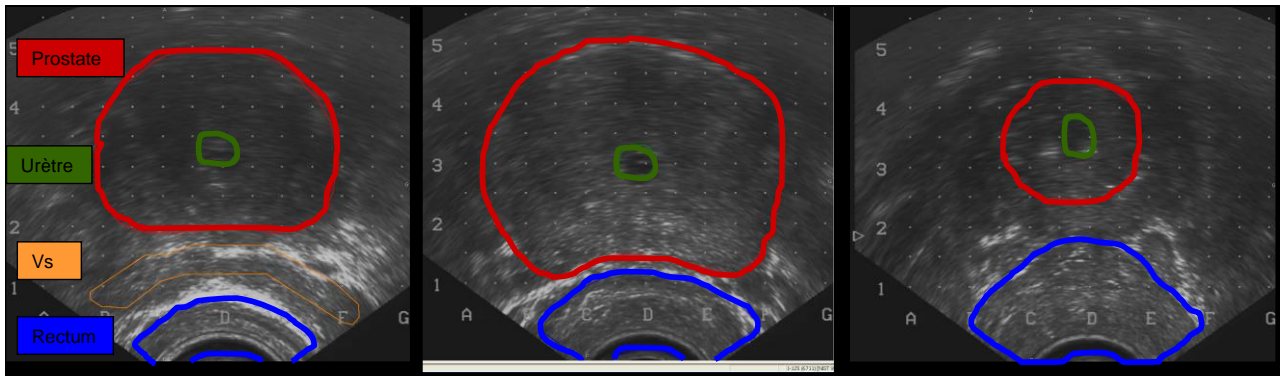
L'implantation a lieu au bloc opératoire d'urologie sous anesthésie générale avec une durée moyenne d'environ 2 heures par patient. Le patient est installé en position gynécologique avec mise en place d'une sonde urinaire après aseptie périnéale et du gland. Une antibio-prophylaxie par injection unique est systématiquement réalisée.



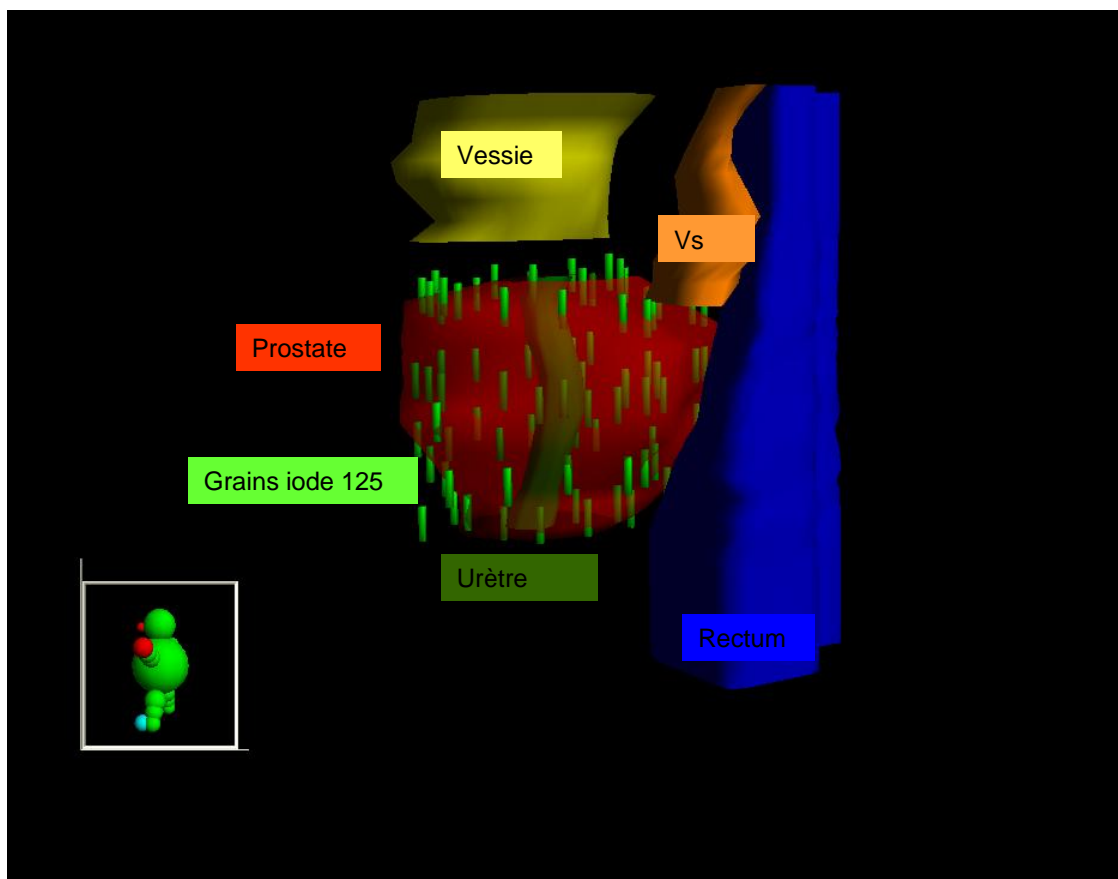
**Figure. 3** : Schéma du dispositif d'implantation d'une curiethérapie par voie transpérinéale.

La sonde d'échographie endo-rectale (figure 3) est introduite dans le rectum avec un angle d'au moins  $10^\circ$  par rapport à l'horizontal. Un bon positionnement est indispensable pour visualiser correctement la prostate, l'urètre, la vessie et la paroi rectale. La sonde d'échographie est montée sur un stepper fixé à la table Macquet du bloc opératoire permettant une mobilisation antéropostérieure de la sonde de 5 mm en 5 mm. On dispose ensuite une grille perforée et numérotée sur la sonde échographique. Cette grille périnéale permettra l'implantation des aiguilles en intra prostatique.

Après acquisition des images échographiques et transfert des images sur la console dosimétrique, la prostate est alors contourée par l'équipe médicale. Cette segmentation se fait sur les coupes axiales de la base vers l'apex tous les 5 mm. Sont aussi délinées les autres organes d'intérêt : la paroi antérieure du rectum, les vésicules séminales, l'urètre et la vessie (figures 4 et 5).



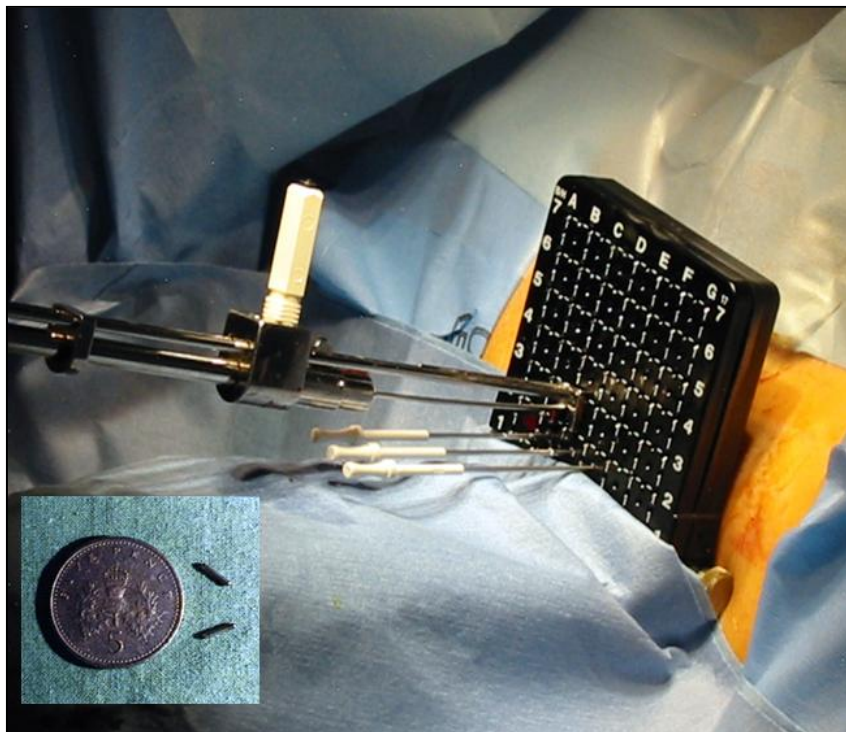
**Figure. 4** : Coupes échographiques avec délimitation des volumes d'intérêts lors de la curiethérapie: prostate (rouge) urètre (vert) vésicules séminales (orange) et rectum (bleu)



**Figure. 5**: Curiethérapie de prostate après implantation de grains iode 125 : reconstruction en 3D de coupes échographiques



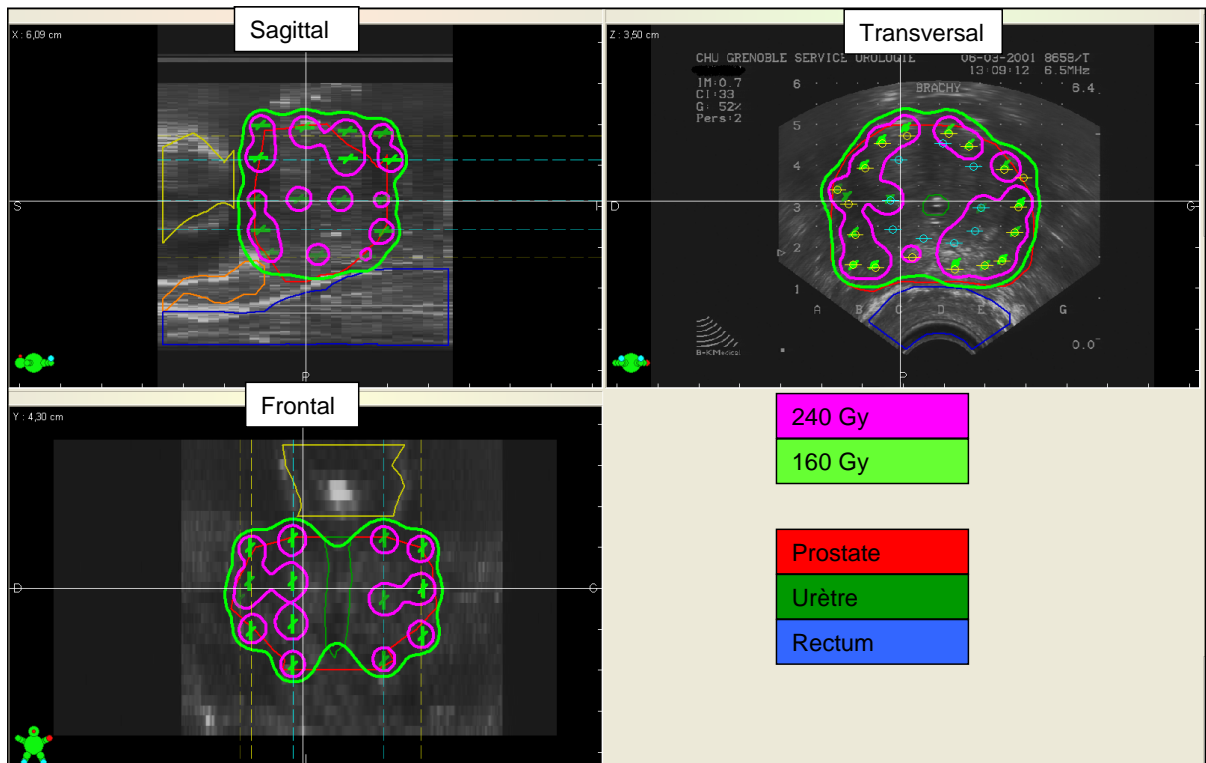
Le physicien introduit les paramètres nécessaires dans le système de calcul de dose : l'activité des grains, les volumes cibles ainsi que la dose prescrite sur l'isodose D90. Le logiciel utilisé par notre équipe s'appelle Variseed®. L'implantation, sans planification préalable s'effectue selon la technique « Proseed » (8) : environ 75% des grains sont implantés en périphérie puis après une nouvelle dosimétrie les 25% restants sont disposés de manière centrale, péri-urétrale. Les aiguilles périphériques sont insérées par l'urologue à travers la grille périnéale, 5 mm environ sous la capsule prostatique, sous contrôle échographique, en fonction de ses coordonnées sur la dosimétrie de l'ordinateur portable. Pour l'implantation des grains, le radiothérapeute solidarise l'applicateur de Mick à chaque aiguille et une cartouche de 15 grains d'iode 125 est placée sur l'applicateur (figure 6), remplacée lorsqu'elle est vide.



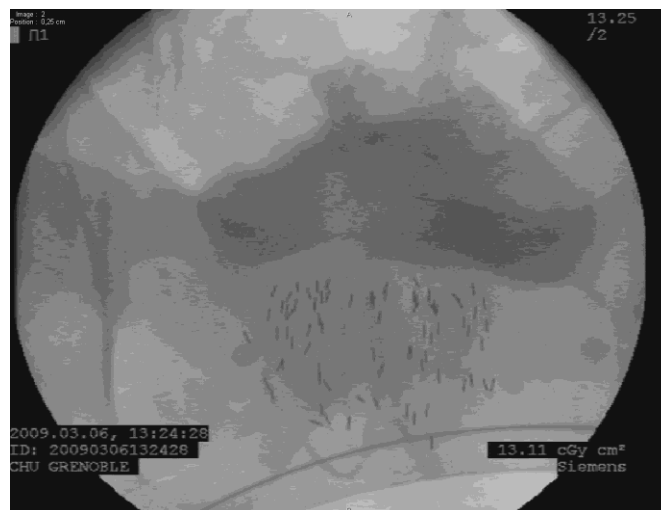
**Figure 6 :** Curiethérapie de prostate avec applicateur de Mick, grille périnéale et aiguilles d'implantation. Photographie per opératoire.

Avant l'insertion des grains dans chaque aiguille, l'extrémité de l'aiguille périphérique sélectionnée est mise au contact, sous contrôle échographique, avec le grain prostatique fictif en situation basale sur l'ordinateur portable et le premier grain est déposé; l'aiguille est progressivement retirée par pas de 5 mm, et les grains sont implantés un par un de la base vers l'apex à l'emplacement souhaité. Une fois les grains insérés (5 au maximum par aiguille) l'aiguille est retirée, et on procède au chargement d'une autre aiguille, habituellement dans le sens des aiguilles d'une montre. La quantification des grains est faite par l'infirmière – qui lave l'aiguille pour s'assurer qu'un grain ne soit pas resté – et par un aide physicien. L'implantation de la couronne périphérique, sous capsulaire, étant réalisée, la dosimétrie est vérifiée et il est procédé à l'implantation des aiguilles de la couronne centrale, péri-urétrale puis au chargement successif de chaque aiguille avec 2 grains en moyenne, un à la base, l'autre à l'apex.

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 (figure 7). Une imagerie scopique est immédiatement réalisée à l'issue du geste opératoire permettant un contrôle de la qualité de l'implantation (figure 8).



**Figure 7** : Courbes isodoses 160 Gy (100%) et 240 Gy (150%) per opératoires.  
 Vue en coupe échographique sagittale, transversale et frontale.



**Figure 8** : Image radioscopique après cystographie rétrograde au terme de l'intervention.

### **2.3.5 Suite opératoire**

Après un court passage en salle de réveil, les patients sont transférés dans l'unité d'hospitalisation de radiothérapie, en chambre seule radioprotégée. L'ablation de la sonde a lieu le lendemain matin, le jour de leur sortie. La durée totale d'hospitalisation pour cette intervention est de 48 h. L'ordonnance de sortie comporte un anti-inflammatoire (15 jours) un alpha-bloquant (3 mois) et la poursuite de l'antibiothérapie pour 5 jours; elle est accompagnée du feuillet concernant les règles de radioprotection, du rendez-vous de scanner un mois plus tard avec le rendez-vous du chirurgien le même jour et celui du radiothérapeute 3 mois plus tard.

## **2.4 Dosimétrie per-opératoire**

### **2.4.1 Définition des volumes cibles**

Le volume tumoral macroscopique (« Gross Target Volume » ou GTV) n'est pas identifié car non visible sur l'échographie.

Le volume cible anatomo-clinique (« Clinical Target Volume » ou CTV) correspond à l'ensemble de la prostate ; dans certaines recommandations récentes, le CTV correspond au contour visible de la prostate avec une marge de 3 mm (9,10).

Le volume cible prévisionnel (« Planning Target Volume » ou PTV) correspond au CTV sans marge ; en effet, compte tenu de l'implantation intra-prostatique des grains iodes 125, on peut s'affranchir des marges liées aux mouvements internes de la prostate et aux incertitudes de repositionnements, couramment utilisées en radiothérapie externe.

### **2.4.2 Définition des organes à risques (OAR)**

- rectum : uniquement la partie visible en regard de la sonde d'échographie est contourée, soit la partie antérieure du rectum avec une épaisseur de 5 mm. Le rectum est délimitée en regard de la prostate avec une marge de 5 mm au dessus et en dessous.
- urètre : l'ensemble de l'urètre prostatique est contouré de la base à l'apex. Son contourage est facilité par la présence d'une sonde à demeure. L'interface entre le

cathéter et la prostate sert à définir les parois urétrales bien que celles-ci ne soient pas en réalité parfaitement circulaires.

- vessie et bandelettes neuro-vasculaires n'ont pas été définies.

### **2.4.3 Dose de prescription et critères dosimétriques**

- La dose de prescription est de 160 Gy même si la dose de prescription le plus souvent recommandées est de 145 Gy (7,9). Cette dose a été retenue compte tenu des meilleurs résultats obtenus par l'équipe du Mont Sinaï avec 160 Gy(11).
- La D90 (dose couvrant 90 % du volume du CTV) doit être supérieure à la dose de prescription (160 Gy).
- Le V100 (pourcentage du CTV recevant 100% de la dose de prescription) doit être au moins de 95%.
- Le V150 (pourcentage du CTV recevant 150% de la dose de prescription) ne doit pas dépasser 50 %.

Concernant les organes à risque :

- le volume de rectum recevant la dose de prescription (160 Gy) ne doit pas dépasser 1.3cc.
- la D10 de l'urètre (dose reçue par 10% de l'urètre) doit être inférieure à 150 % de la dose de prescription et la D30 doit être inférieure à 130 % de la dose.

L'ensemble de ces critères dosimétriques sont conformes aux recommandations de 2000 de l'ESTRO (7) et du groupe « Prostate » du GEC ESTRO de 2007(9).

## **2.5 Dosimétrie à 1 mois**

La dosimétrie à 1 mois effectuée sur un scanner dosimétrique sert de référence dans la littérature (12) pour évaluer la qualité de l'implantation. En effet, lors de l'échographie per opératoire les organes sont modifiés par la présence d'une part de l'œdème prostatique, mais aussi de la sonde à demeure et de la sonde d'échographie endorectale. Le délai optimal pour effectuer cette dosimétrie de contrôle est de 4 à 6 semaines après la curiethérapie permettant une disparition de l'œdème prostatique liée à l'implantation.

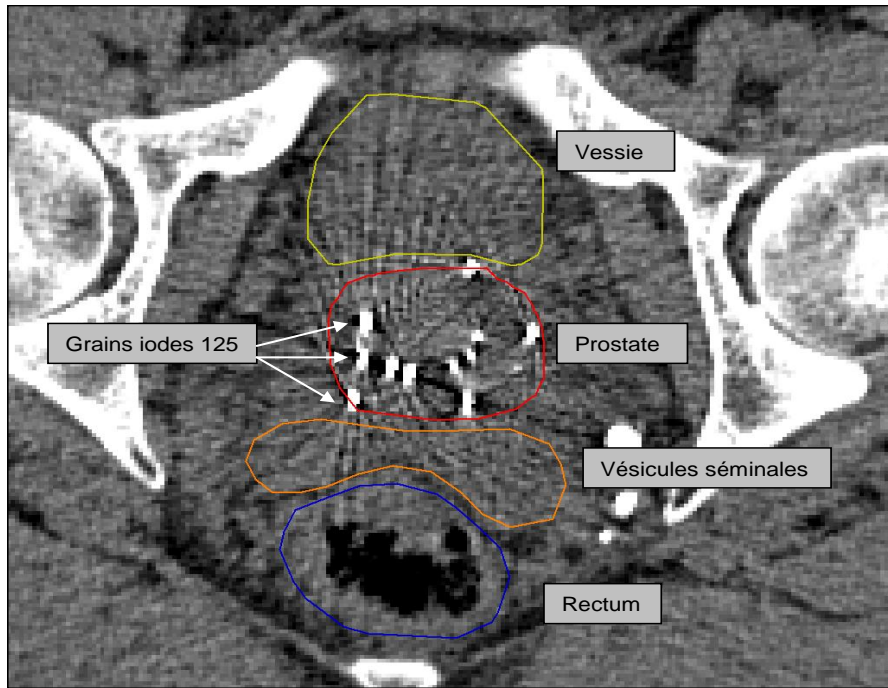
### **2.5.1 Méthode**

Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation dosimétrique à 1 mois. Les deux premières années, l'identification des grains, le contourage des volumes cibles et la dosimétrie ont été réalisés de manière conjointe - urologue, radiothérapeute et physicien - pour satisfaire une certaine courbe d'apprentissage compte tenu des artefacts liés aux grains. Au-delà, la dosimétrie à un mois n'a pas été faite de manière régulière, sauf en cas de doute dosimétrique pour assurer un rattrapage par irradiation externe. J'ai assuré les dosimétries restantes, une fois la méthodologie acquise et validée avec le Pr Bolla sur une cohorte d'une vingtaine de patients. Les scanners étaient réalisés sans injections de produit de contraste avec des coupes tous les 5 mm puis tous les 3 mm à partir de 2008.

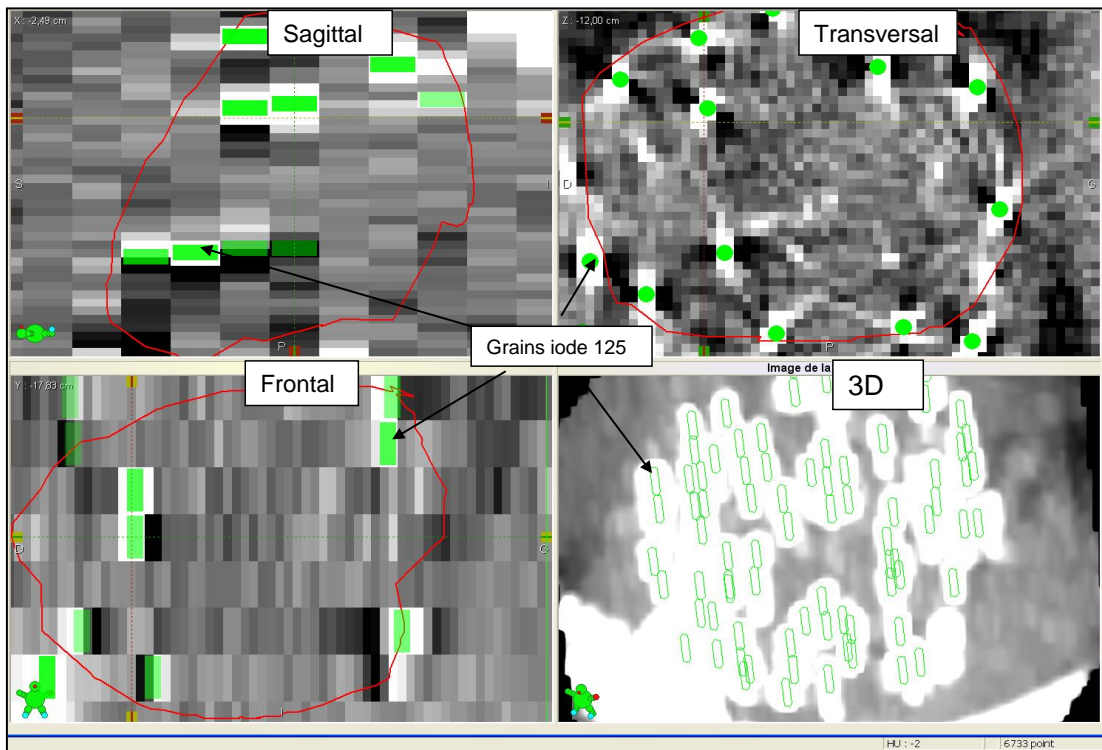
### **2.5.2 Définition des volumes cibles**

Il s'agit des mêmes volumes que ceux définis pour la dosimétrie per opératoire (figure 9):

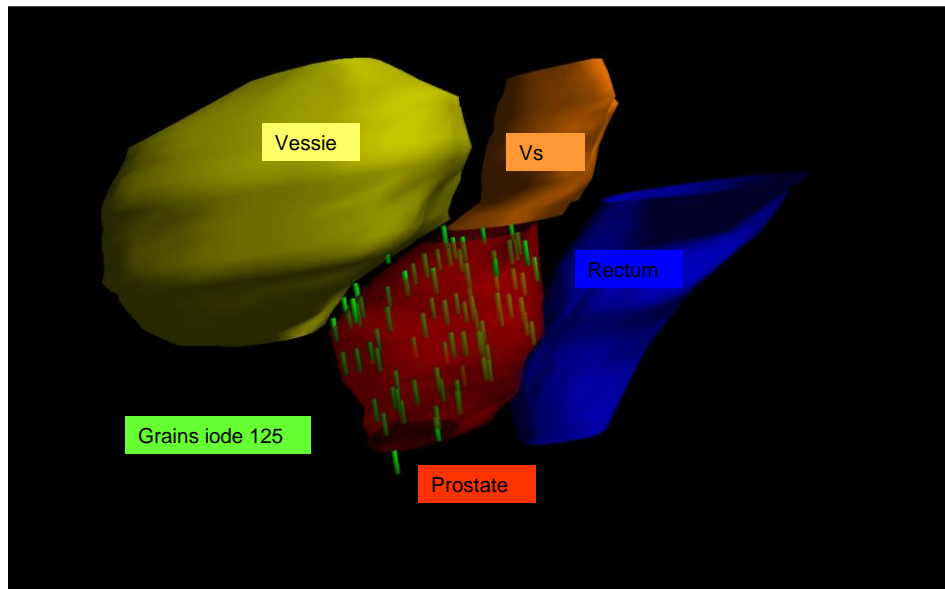
- le CTV correspond à l'ensemble de la prostate et le PTV correspond au CTV sans marges.
- le rectum est délimité sur toute sa circonférence en regard de la prostate.
- l'urètre : l'absence de sonde urinaire à 1 mois ne permet pas sa visualisation et par conséquent sa dosimétrie ne sera pas analysée à 1 mois.



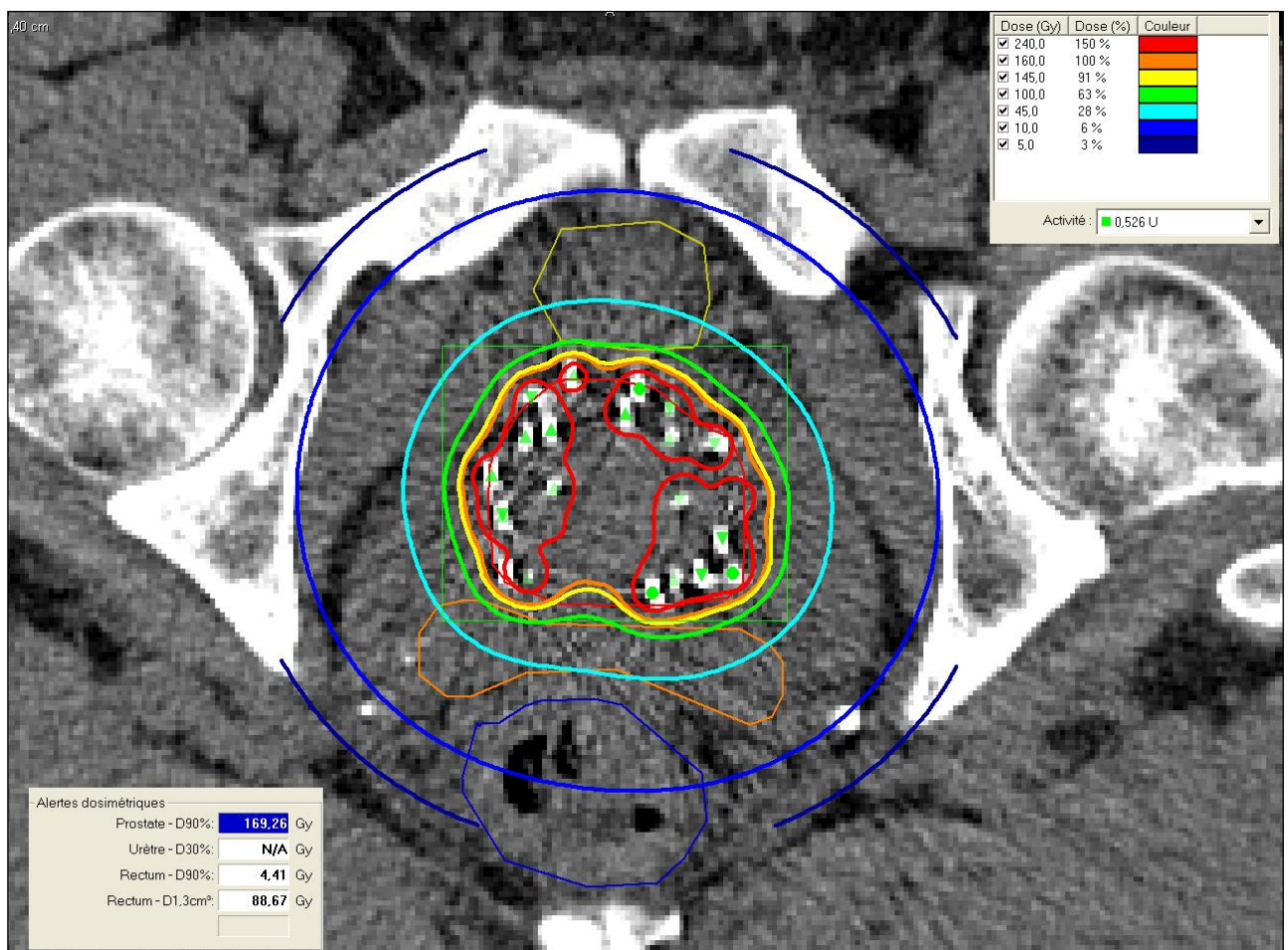
**Figure 9** : Curiethérapie prostatique : volumes d'intérêts définis sur le scanner à 1 mois.



**Figure 10** : Méthodes d'identification semi-automatique des grains d'iode 125 sur le scanner à 1 mois.



**Figure 11** : Curiethérapie prostatique : reconstruction 3D sur scanner dosimétrique à 1 mois



**Figure 12** : Curiethérapie prostatique : dosimétrie sur le scanner à 1 mois.



### **2.5.3 Identification des grains**

Ils sont identifiés sur le scanner dosimétrique à 1 mois de manière semi automatique grâce à leur densité en unité Hounsfield qui est très élevée. On renseigne dans un premier temps dans le logiciel Variseed® le nombre de grains, leur activité ainsi qu'une région d'intérêt. Le logiciel nous propose une première répartition des grains que l'on peut modifier grâce à des reconstructions dans les 3 dimensions (figures 10 et 11).

## **2.6 Recueil de données**

Le recueil de données cliniques a été effectué de manière prospective grâce à la participation de deux attachées de recherche clinique : Mme CONIL Mara puis Mme JOVER Florence.

Les patients ont été suivis de manière alternée par l'urologue et le radiothérapeute à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis 2 fois par an pendant 5 ans ; au-delà de 5 ans la surveillance hospitalière était interrompue chez les personnes en rémission complète, dûment informées, avec proposition de poursuivre la surveillance clinique et biologique avec leur médecin.

A chaque consultation, les données suivantes sont évaluées et recueillies:

- le taux de PSA
- l'évolution locale par un toucher rectal
- le score IPSS
- la toxicité aigue du traitement à 1 mois et 3 mois selon les critères du CTC v 2.0 (Commun Toxicity Criteria version 2) (annexe 4)
- la toxicité tardive selon les critères de l'EORTC/RTOG (annexe 5)
- la qualité de vie par le questionnaire générique QLQC-30 de l'EORTC (annexe 6) et le questionnaire PR-25 de l'EORTC (jusqu'en mars 2004)

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

mois ou années. C'est sur cette valeur du nadir que l'on se base pour établir une rechute biochimique.

La mise à jour des dossiers des patients perdus de vue ou de ceux ayant une surveillance de 5 ans ou plus, a été faite par courrier et/ou contact téléphonique pour obtenir le statut clinique et la valeur du PSA sur le dernier dosage.

A partir du 100<sup>ème</sup> patient traité (fin 2006), l'évaluation de la toxicité a été enregistrée de manière rétrospective à partir des courriers médicaux alors que l'évaluation était jusque là faite de manière prospective.

Le recueil des données dosimétrique a été réalisé à partir des histogrammes doses volumes obtenus par le logiciel Variseed ®. Nous avons recueillis pour chaque patient :

- D90 (J0 et J30)
- V100% (J0 et J30)
- V150% (J0 et J30)
- V145Gy (J30)
- D30 urètre (J0)
- D1.3cc rectum (J0 et J30)
- Volume prostatique (J0 et J30)
- Nombre de grains implantés (J0) et retrouvés (J30)
- Nombre de grains péri prostatiques

## 2.7 Méthodologie statistique

L'ensemble des tests statistiques a été réalisé de manière indépendante par M. Marc Colonna (Directeur du Registre du Cancer de l'Isère) et attaché scientifique depuis une vingtaine d'années de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie. Les données ont été transmises après anonymisation.

Les données collectées de manière prospective concernent 200 patients traités pour un adénocarcinome de prostate au CHU de Grenoble de juillet 2001 à janvier 2011. La date de point est le 1<sup>er</sup> juillet 2011. Le recul moyen est de 55 mois [5 – 119].

La récurrence biochimique après radiothérapie a été définie selon les critères de Phoenix par une élévation du PSA supérieure au nadir (valeur la plus basse après curiethérapie) + 2 ng/ml (13).

Neuf patients ont été perdus de vue après un suivi moyen de 40 mois.

Les statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATA. Les survies globale, spécifique et sans récurrence biochimique ont été établies selon la méthode Kaplan Meier et la comparaison entre les groupes avec le test du log-rank (14)

La comparaison entre dosimétrie initiale (J0) et dosimétrie sur scanner à 1 mois (J30) a été réalisée par le test de Student apparié.

L'influence de la dosimétrie en termes de survie et de toxicité a été analysée par le test de la médiane (test non paramétrique de comparaison des médianes pour des données appariées) et le test de Mann Whitney (test non paramétrique qui compare les rangs entre 2 séries indépendantes) (15).

# III RESULTATS

## 3.1 Nombre de curiethérapies

Cent quatre vingt quinze patients sur les 200 programmés au bloc opératoire ont eu une curiethérapie exclusive.

### 3.1.1 Conversion curiethérapie / irradiation externe ou chirurgie

Quatre patients n'ont pu être implantés à cause du heurt des aiguilles avec l'arche pubienne et une curiethérapie a dû être annulée car l'intubation s'est avérée impossible.

Trois patients ont été traités par arcthérapie externe guidée par l'image – après mise en place de grains d'or intra-prostatiques au bloc opératoire – avec le microcollimateur multilame Brainlab monté sur le Clinac 600 Varian.

Un patient a bénéficié d'une radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité guidée par l'image sur le Clinac 600 Varian.

Un patient a subi une prostatectomie radicale.

### 3.1.2 Radiothérapie de rattrapage immédiate

Par ailleurs, deux patients ont du recevoir un complément de dose par radiothérapie externe avec micro-collimateur multilame Brainlab à cause d'une difficulté lors de l'implantation :

- Le premier patient n'a pu être implanté que partiellement compte tenu d'un problème d'arche pubienne en per-opératoire avec une D90 à 1 mois à 115 Gy. Il a donc reçu un complément par une radiothérapie externe conformationnelle de 25.2 Gy en 14 séances de 1.8 Gy.
- Le deuxième patient a été sous-dosé compte tenu de l'implantation de plusieurs grains vers le périnée avec une D90 à 1 mois à 100 Gy. Le patient a reçu un complément par irradiation externe en stéréotaxie de 36 Gy en 18 séances de 2 Gy.

## **3.2 Respect des indications de curiethérapie**

Parmi les 200 patients traités par curiethérapie 18 % sortent des critères d'éligibilité retenus. Il faut distinguer deux catégories: les cas particuliers de ré-irradiation et les patients ayant bénéficié d'une évolution des indications avec assouplissement des critères de sélection.

- Trois patients appartenant au groupe à haut risque selon D'Amico avaient préalablement été irradiés à 30 Gy pour un séminome testiculaire ; ils présentaient une tumeur classée cT3N0M0 et reçurent une irradiation externe de 45 Gy puis une curiethérapie de 115 Gy.
- Les 34 autres patients appartenant au groupe de pronostic intermédiaire avaient un taux de PSA entre 10 et 15 ng/ml ou un score de Gleason (3+4) sachant que les autres critères étant satisfaisants.

## **3.3 Résultats carcinologiques**

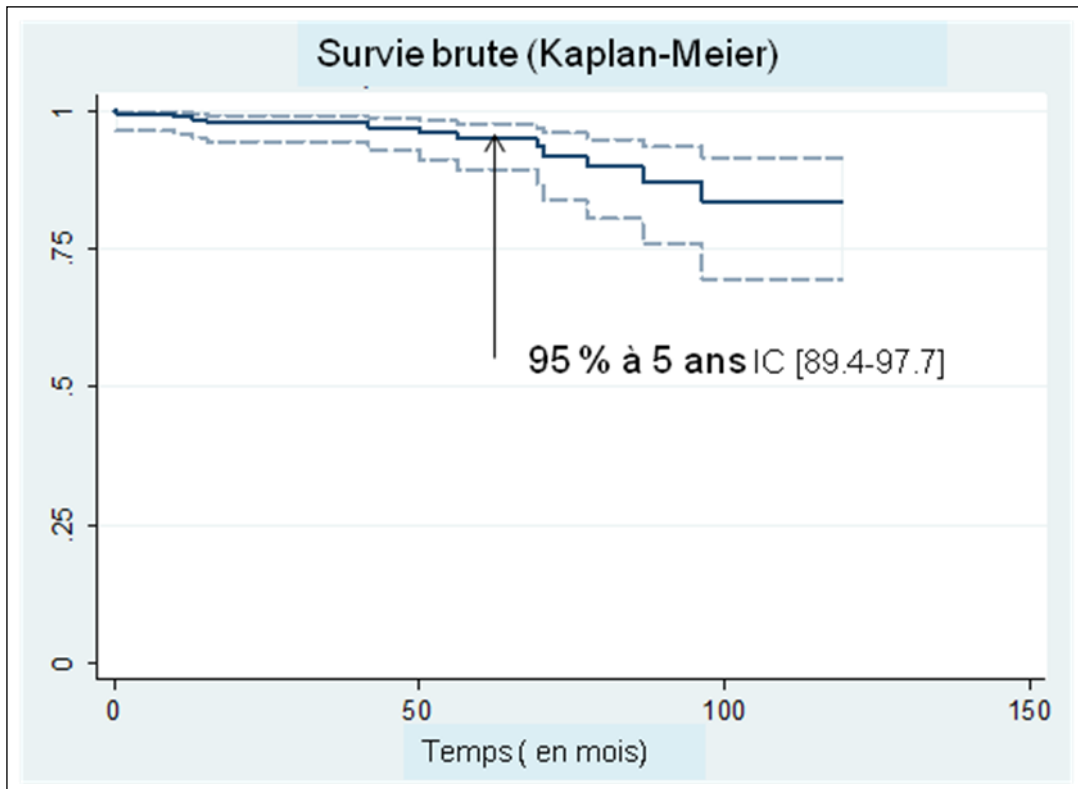
### **3.3.1 Survie brute**

Le taux de survie brute de l'ensemble de la cohorte traitée par curiethérapie est de 95 %  $\pm$  1.9 à 5 ans (figure 13). L'intervalle de confiance est de 89,4 – 97,7%. Le nombre de patients ayant atteint les 60 mois de survie brute est de 79.

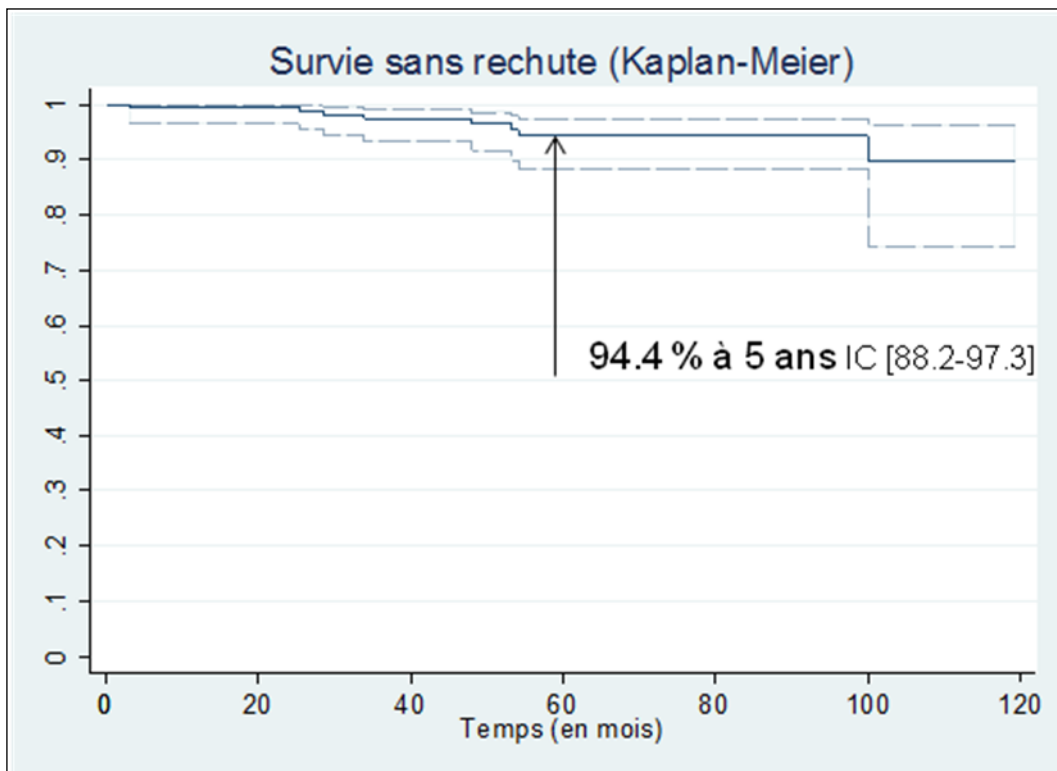
### **3.3.2 Survie spécifique**

La survie spécifique de l'ensemble de la cohorte traitée par curiethérapie à 5 ans est de 100%. A 10 ans, ce taux est de 98.4  $\pm$  1.6 %.

Les causes de décès sont énumérées dans le tableau III avec un seul décès lié au cancer de prostate.



**Figure 13** : Survie brute de la cohorte de 200 patients.



**Figure 14** : Survie sans récurrence biochimique de la cohorte de 200 patients.

Cause décès	n (= 200)	%
Second cancer	4	2
Affection cardio-vasculaire	3	1,5
Affection intercurrente	3	1,5
Cancer prostate	1	0,5

**Tableau III** : Série de 200 patients traités par curiethérapie de prostate : causes de mortalité.

### 3.3.3 Survie sans récurrence biochimique

Le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans selon les critères de Phoenix est de 94,4% avec un suivi médian de 55 mois (figure 14). L'écart type est de 2,1% et l'intervalle de confiance est de 88,2 – 97,3. Le nombre de patients ayant atteints les 5 ans de survie sans récurrence est de 75. Le taux de survie sans récurrence à 10 ans estimé selon Kaplan-Meier est de 89,7 %  $\pm$  5 avec 2 patients ayant atteints les 10 ans de surveillance.

## 3.4 Etude des récurrences biochimiques

Huit patients sur 200 ont présenté une rechute biochimique.

### 3.4.1 Caractéristiques initiales des patients en récurrence biochimique

Les caractéristiques initiales sont présentées tableau IV. Elles sont sensiblement identiques en comparaison au reste de la cohorte avec un PSA moyen au diagnostic de 8.7 ng/ml. Deux patients sur les 8 ayant récidivés, appartiennent au groupe pronostic intermédiaire selon les critères D'Amico. Il n'a pas été retrouvé chez ces patients un nombre anormalement élevé de biopsies positives.

N° patient	Année	Age	PSA ng/ml	Gleason	Stade	Nombre de biopsies positives
11	2002	65	13,13	5	T1c	3/12
26	2003	71	8,33	5	T1c	2/6
38	2003	70	5,74	6	T1c	3/6
46	2004	64	14,11	6	T1c	2/7
73	2005	60	6,5	6	T1c	3/11
99	2006	72	7,31	5	T1c	1/12
107	2007	61	9,2	6 (2+4)	T1c	1/12
118	2007	71	5,82	6	T2a	2/12

**Tableau IV** : Curiethérapie par iode 125 : caractéristiques initiales des patients en récurrence biochimique

### 3.4.2 Données dosimétriques

L'analyse dosimétrique (tableau V) retrouve un sous dosage patient sur le scanner à J30 pour 6 des 8 patients avec une D90 < 145 Gy et une V100 < 90 %.

Pour le patient N°11, la dosimétrie était satisfaisante avec une D90 et une V100 élevées. Il s'avère que ce patient n'a pas rechuté en intra prostatique mais au niveau des vésicules séminales dont la couverture dosimétrique n'est pas évaluée dans ce travail.

Pour le patient N°38, la dosimétrie à 1 mois n'a pu être calculée car le patient n'a pas réalisé son scanner.



N° patient	D90 (en Gy) J0	V100 (en %) J0	D90 (en Gy) J30	V100 (en %) J30
11	nc	nc	212	97
26	159	89	134	83
38	172	93	nc	nc
46	171	93	121	75
73	158	87	136	77
99	164	92	140	81
107	167	93	126	71
118	165	92	133	72

**Tableau V** : Données dosimétriques initiales (J0) et sur le scanner dosimétrique à 1 mois (J30) des patients en récurrence biochimique.

N° patient	Taux de PSA (ng/ml)	Preuve histologique de la récurrence	Délai avant la récurrence (mois)	Traitement de la rechute
11	7,2	oui	96	Analogue LHRH
26	2,96	oui	48	Ablatherm
38	4,4	oui	35	Analogue LHRH
46	5,13	oui	36	RTE+LHRH
73	3,82	oui	48	Ablatherm
99	5,47	non	24	Analogue LHRH
107	4,97	non	29	0
118	9,33	non	3	Analogue LHRH

**Tableau VI** : Caractéristiques des récurrences et modalités des traitements de rattrapage.

### **3.4.3 Diagnostic de la récurrence biochimique**

Le délai moyen avant récurrence dans notre étude est de 40 mois (tableau VI) avec comme valeurs extrêmes le patient N°11 qui a récidivé tardivement 96 mois après la curiethérapie et le patient N°118 qui était en poursuite évolutive avec un dosage de PSA ayant augmenté de + 2 ng/ml à 3 mois après l'implantation.

Cinq patients (N° 11, 26, 38, 46 et 73) ont eu une preuve histologique de leur rechute soit sur des ponctions biopsiques prostatiques (4 patients) soit sur une résection trans-urétrale de prostate (RTUP) pour 1 patient (N°46) après 2 séries de ponctions biopsiques prostatiques (PBP) négatives.

Concernant deux patients (N°99 et 118), le diagnostic de rechute a été posé en l'absence de preuve histologique mais sur la cinétique d'augmentation des PSA et sur l'imagerie IRM qui retrouvait une évolution loco régionale (ganglionnaire).

Le patient N°107 qui présentait une élévation des PSA supérieure au nadir + 2 à 2 ans n'a pas eu de PBP devant une IRM pelvienne normale et une baisse spontanée des PSA à 4 ng/ml. Il est actuellement en surveillance.

### **3.4.4 Traitement des récurrences**

#### *3.4.4.1 Hormonothérapie (par agoniste de la LH-RH)*

Elle a été réalisée pour 4 patients avec un contrôle satisfaisant de la maladie.

#### *3.4.4.2 Ablatherm*

Patient N°26 : récurrence initiale traitée par Ablatherm puis évolution métastatique hormono-résistante traitée par Taxotère® et radiothérapie antalgique sur ses métastases osseuses secondaires. Décès de ce patient six ans après sa curiethérapie.

Patient N°73 : En évolution locale actuellement ; proposition d'une 2ème séquence d'Ablatherm.

#### *3.4.4.3 Association radiothérapie externe et analogue de la LH-RH*

Le patient N°46 a été rattrapé par l'association radiothérapie externe et analogue de la LH-RH décidé suite à l'analyse de la dosimétrie à 1 mois du patient montrant un sous dosage avec une

D90 à 121 Gy et une V100 à 75 Gy. La radiothérapie a été délivrée avec le micro-colimateur multilame Brainlab (40 Gy/20 fractions) associée à 26 mois d'hormonothérapie. Le patient est en surveillance avec une valeur de PSA < 0.03 ng/ml, 7 ans après sa curiethérapie.

### 3.5 Rebond et prostatite

Cinq patients ont eu une élévation de la valeur du PSA au dessus du seuil nadir + 2 (tableau VII) ; nous n'avons pas considéré ces patients en rechute car tous, ont vu leur valeur de PSA se négativer en l'absence de traitement. Le diagnostic retenu était soit celui de rebond soit celui de prostatite. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau VII. L'IRM demandée en première intention s'est avérée normale chez tous ces patients.

Chez les patients 69 et 123, la cinétique des PSA est particulière : il n'y a pas eu de baisse initiale après curiethérapie ; les biopsies réalisées ont été négatives, et l'évolution a été favorable avec une baisse spontanée du taux de PSA.

N° patient	PSA initial (ng/ml)	Ascension du PSA		IRM	Biopsies	Traitement	Diagnostic retenu
		valeur	délai (mois)				
40	7	4,4	46	-	non réalisées	-	prostatite
69	5,29	7,82	37	normale	négatives	-	?
96	4,9	6,11	18	normale	non réalisées	-	rebond
117	9,5	3,6	12	normale	non réalisées	-	rebond
123	4,3	6,79	12	normale	négatives	-	?

**Tableau VII** : Patients présentant une élévation anormale du taux de PSA.

## 3.6 Etude dosimétrique

Elle a été réalisée sur 182 patients pour la dosimétrie per opératoire (J0) et 174 patients pour la dosimétrie à 1 mois (J30).

Les patients non traités par curiethérapie (5), les patients précédemment irradiés (3) et les patients avec données manquantes ont été exclus.

### 3.6.1 Comparaison dosimétrie per opératoire et dosimétrie à 1 mois

La D90 (dose couvrant 90 % du volume de la prostate) per opératoire est de  $172.7 \pm 13.8$  Gy et diminue à  $158.3 \pm 22.2$  Gy sur le scanner dosimétrique à 1 mois. Cette différence de 14.4 Gy mise en évidence par le test de Student apparié est significative ( $p < 0.01$ ).

La V100 (pourcentage de la prostate recevant 100% de la dose de prescription ici 160 Gy) per opératoire est de  $94.6 \pm 8.8$  % et diminue à  $86.7 \pm 12.8$  % sur le scanner dosimétrique à 1 mois soit une différence de 7.8 % ( $p < 0.01$ ).

	Moyenne à J0	Moyenne à J30	Ecart	p
D90 (Gy)	172,7	158,3	-14,4	< 0,01
V100 (%)	94,6	86,7	-7,8	< 0,01
V150 (%)	38,9	45	+ 6	< 0,01
D1,3cc rectum (Gy)	111,2	126,2	+15,1	< 0,01

**Tableau VIII** : Comparaison dosimétrie initiale (J0) et dosimétrie à 1 mois (J30)

La V150 (pourcentage de la prostate recevant 150% de la dose de prescription ici 240 Gy) per opératoire est de  $38.9 \pm 9.9 \%$  et augmente à  $45.0 \pm 15.6 \%$  sur le scanner dosimétrique à 1 mois soit une différence de  $6.0 \%$  ( $p < 0.01$ ).

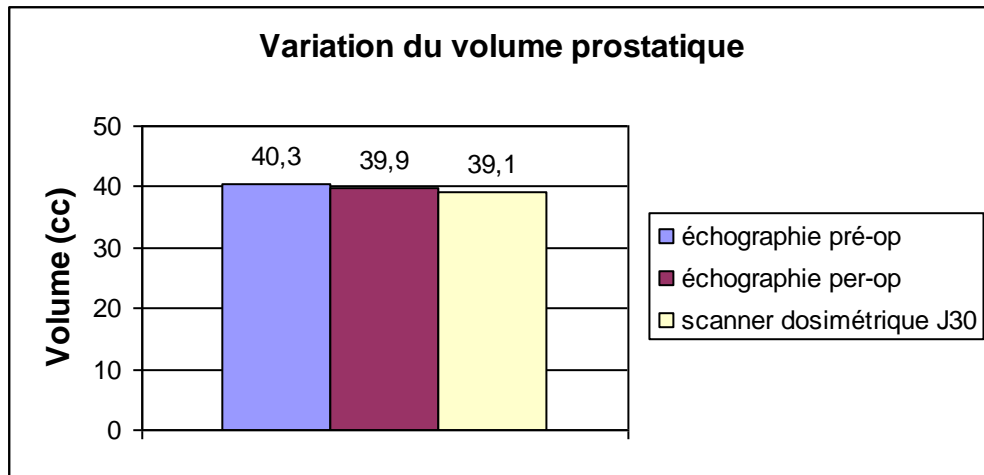
La D 1.3 cc rectum (dose au rectum maximum reçue par 1.3 cc) per opératoire est de  $111.2 \pm 25.4 \%$  et augmente à  $126.2 \pm 30.7\%$  sur le scanner dosimétrique à 1 mois soit une différence de  $15.1 \%$  ( $p < 0.01$ ).

Conclusion : On retrouve une modification significative de la couverture dosimétrique (D90 et V100) de la prostate à 1 mois avec une augmentation de la dose rectale. Cependant, les doses moyennes obtenues restent conformes aux recommandations retenues dans la littérature. En effet, la D90 (J0 et J30) est supérieure à 145 Gy, la V150 (J0 et J30) est inférieure à 50 % et la D1.3cc (J0 et J30) rectum est inférieure à 160 Gy. Seule la V100 (à J0 et J30) est inférieure aux recommandations qui sont  $V100 > 95 \%$ .

### **3.6.2 Evolution du volume prostatique**

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les volumes prostatiques mesurés :

- en échographie préopératoire par l'urologue :  $40.3 \pm 11.6\text{cc}$
- en échographie le jour de la curiethérapie en per opératoire :  $39.9 \pm 12.4 \text{ cc}$
- au scanner dosimétrique à J30 :  $39.1 \pm 11.8 \text{ cc}$ .



**Figure 15** : Comparaison des volumes prostatiques en pré opératoire (échographie), en per opératoire (échographie) et sur le scanner dosimétrique à J30.

### 3.6.3 Nombre de grains d'iode 125 implantés : extériorisation et migration

Le nombre de grains moyen implantés est de 68 grains par patient avec les valeurs extrêmes de 31 et 103 grains soit un total de 12 394 grains implantés sur 10 ans (tableau IV).

	Total	Moyenne par patient	Extrêmes
Grains implantés	12 394	68	31-103
Grains périprostatiques J30	430	2,4	0-14
Grains extériorisés	12	0,06	0-2

**Tableau IV** : Grains d'iode 125 implantés chez 195 patients.

L'extériorisation des grains est un phénomène connu de l'utilisation des grains libres. Dans notre cohorte, elle concerne 11 patients avec émission d'un grain dans les urines sauf pour un patient qui a perdu 2 grains d'iode 125. Le taux d'extériorisation des grains est donc d'environ 1 pour 1000 (0.097%).

Les grains péri-prostatiques correspondent aux grains pelviens situés en dehors du contourage de la prostate sur le scanner dosimétrique à J30. On en retrouve en moyenne 2.4 par patient. Il

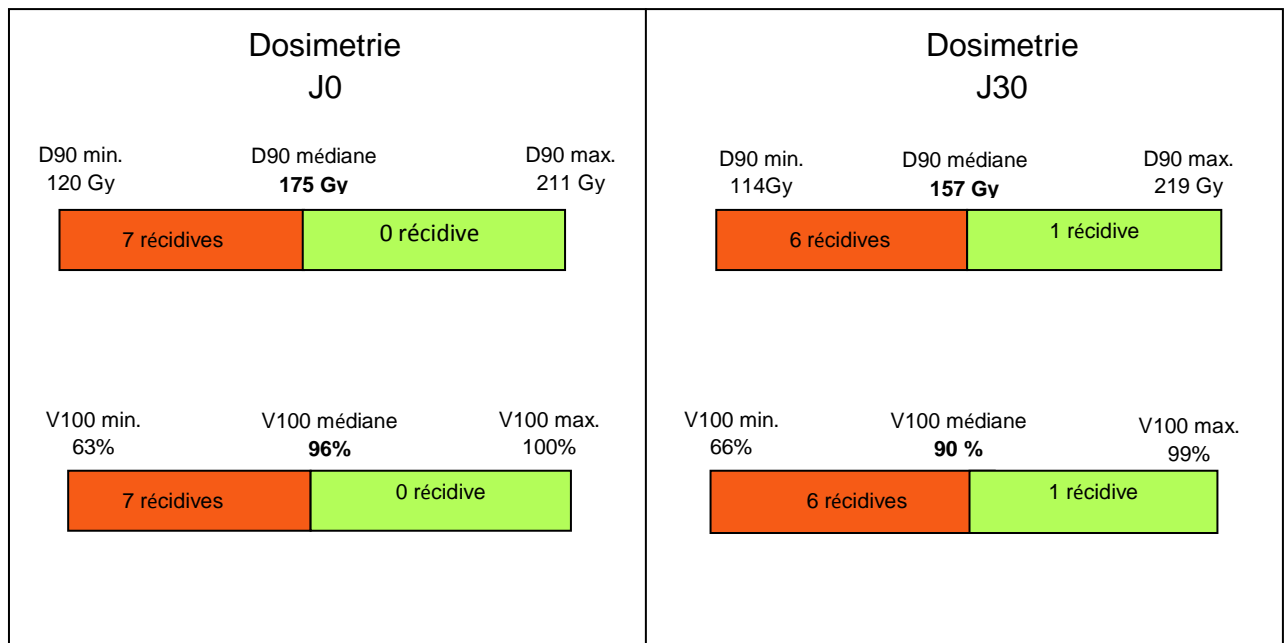
s'agit soit de grains initialement aspirés par le retrait de l'aiguille soit de grains ayant migrés après l'implantation.

### 3.6.4 Corrélation dose-efficacité

Nous avons retrouvé un lien statistique fort entre les doses à J0 et à J30 délivrées par la curiethérapie et la survie sans récurrence biochimique, avec le test de Wilcoxon (Mann-Whitney) et le test de la médiane. Ce lien entre la dose et la survie sans récurrence (SSR) biochimique concerne la D90 et la V100 à J0 et à J30 (figure16).

Les 7 patients en rechute biochimique ont une D90 (J0) inférieure à la médiane qui est de 175 Gy et une V100 (J0) inférieure à la médiane qui est de 96 %.

Concernant la dosimétrie à J30, 6 des 7 patients en récurrence ont une D90 et une V100 en dessous de la médiane (respectivement de 157 Gy et 90 %).



**Figure 16** : Patients en récurrence biochimique. Répartition graphique du test de la médiane en fonction de la dose délivrée à la prostate à J0 et J30.

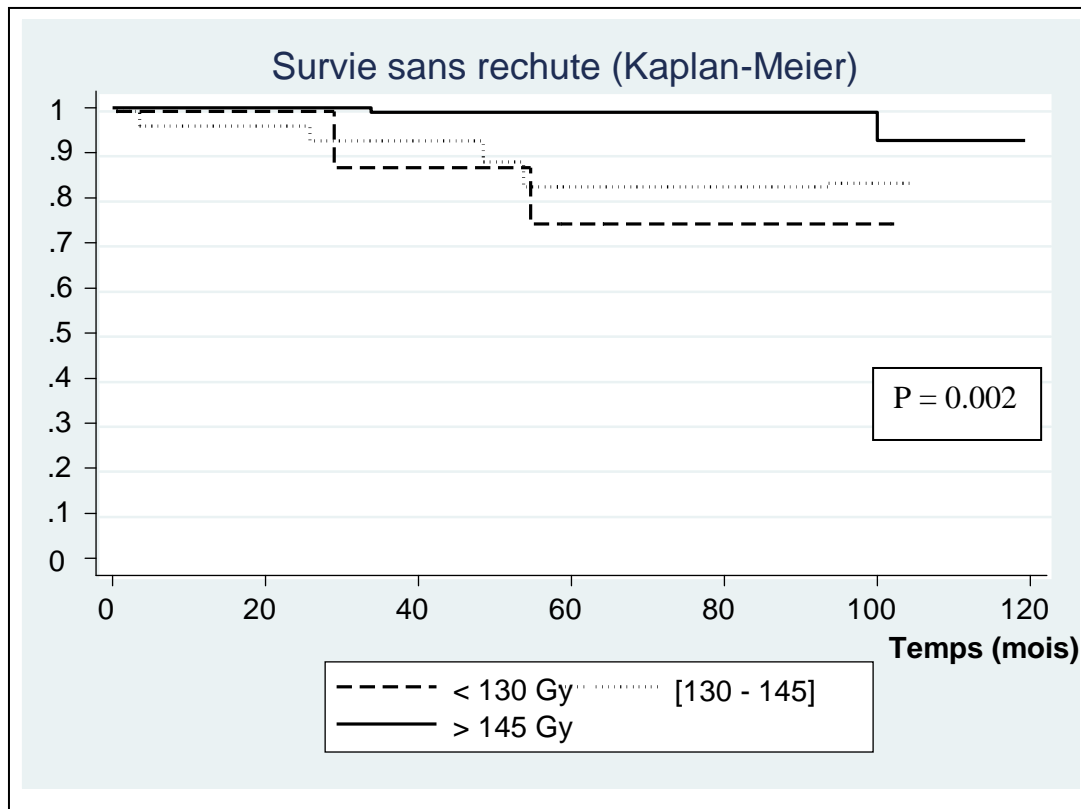
De plus, nous avons analysés les rechutes selon 3 niveaux de dose à J30 :  $D90 < 130\text{Gy}$ ,  $130 \leq D90 \leq 145\text{ Gy}$  et  $D90 > 145\text{ Gy}$  (Tableau V). Les résultats nous montrent que le taux de récurrence pour le groupe de patients avec une  $D90 < 130\text{ Gy}$  est de 25% avec un suivi médian de 55 mois. Ce taux de récurrence est de 12.9% pour le groupe de patients avec une  $D90$  entre 130 et 145 Gy et de 0.77 % pour le groupe de patients avec une  $D90$  supérieur à 145 Gy. Cette différence entre les groupes est significative ( $p = 0.02$ ).

Les survies sans récurrence à 5 ans des groupes de patients  $D90 < 130\text{ Gy}$ ,  $130\text{Gy} \leq D90 \leq 145\text{ Gy}$  et du groupe  $D90 > 145\text{ Gy}$  sont respectivement de 75%, 83% et 99% ( $p = 0.0023$ ) (figure 17).

Niveau de dose	Nombre de patients	Nombre de récurrences	% de rechute
$D90 < 130\text{ Gy}$	8	2	25 %
$130 \leq D90 \leq 145\text{ Gy}$	31	4	12,90 %
$D90 > 145\text{ Gy}$	130	1	0,77 %

**Tableau V** : Récurrence biochimique selon la  $D90$  sur le scanner dosimétrique à 1 mois  
(n = 169 patients).





**Figure 17** : Survie sans récurrence biochimique selon la D90 du scanner à 1 mois chez 169 patients

### 3.7 Evaluation des effets secondaires du traitement

#### 3.7.1 Toxicité aiguë

Elle est définie en radiothérapie comme la toxicité survenant dans les 3 premiers mois suivant l'implantation des grains d'iode 125. L'ensemble des toxicités aiguës des 185 patients analysés sont résumées dans le tableau VI. Les toxicités non enregistrées de façon prospective l'ont été de façon rétrospective, par une revue des dossiers que j'ai faite avec le Pr Bolla.

La toxicité de la curiethérapie demeure locale, urinaire ou digestive. Aucun patient n'a développé de spasmes vésicaux ou d'obstruction urétrale. Une toxicité aiguë de grade 3 ou plus a été retrouvée chez seulement 5 % des patients. Les suites opératoires immédiates ont été simples avec un retour à domicile après retrait de la sonde urinaire 24h après l'implantation de grains iode 125. L'échelle de toxicité CTC AE v 2.0 est rapportée en annexe 5.

Les symptômes urinaires sont mixtes, irritatifs et obstructifs.

Concernant les symptômes obstructifs, la dysurie est l'effet secondaire le plus fréquent survenant chez 40% des patients. Bien que ces symptômes urinaires soient majoritairement de grade 1, cinq patients ont dû être resondés dans les 3 mois suivant leur curiethérapie.

Concernant les troubles irritatifs, 3 patients ont développé une pollakiurie de grade 3 (« fréquence urinaire < 1 heure ») et 21 patients un grade 2 (« fréquence urinaire supérieure à 2 fois la normale »).

Des épisodes de rectorragie ont été retrouvés chez 6 patients dont un patient avec une toxicité de grade 2.

Toxicité aiguë	Grade				
	0	1	2	3	4
Dysurie	112 (61 %)	55 (30 %)	17 (9 %)	1 (1 %)	0
Pollakiurie	131 (71 %)	30 (16 %)	21 (11 %)	3 (2 %)	0
Incontinence urinaire	176 (95 %)	7 (4 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0
Rétention urinaire	179 (97 %)	1 (1 %)	2 (1 %)	3 (2 %)	0
Rectorragie	179 (97 %)	5 (3 %)	1 (1 %)	0	0
Hématurie	182 (98 %)	3 (2 %)	0	0	0

**Tableau VI** : Toxicités aiguës des patients traités par curiethérapie selon les critères CTC AE (Common Toxicity Criteria Adverse Event) v 2.0 du National Cancer Institute.

### 3.7.2 Toxicité tardive

La toxicité tardive concerne par définition la toxicité survenue après le sixième mois. L'ensemble des toxicités tardives survenues chez les 195 patients traités par curiethérapie sont résumées dans le tableau VII. Les toxicités non enregistrées de façon prospective l'ont été de façon rétrospective, par une revue des dossiers faite avec le Pr Bolla.

La toxicité tardive est essentiellement urinaire avec 2% de grade 3, 7 % de grade 2 et 13% de grade 1. Il s'agit essentiellement de la poursuite dans le temps de la toxicité aigue.

Concernant la toxicité digestive, la cinétique est différente avec la survenue à distance d'épisode de rectorragie ayant nécessité un traitement par plasma argon pour 3 patients (toxicité digestive de grade 3).

Toxicité	Grade				
	0	1	2	3	4
Urinaire	153 (78 %)	26 (13 %)	13 (7 %)	3 (2 %)	0
Digestive	183 (94 %)	8 (4 %)	1 (1 %)	3 (2 %)	0

**Tableau VII:** Toxicités tardives des patients traités par curiethérapie  
selon les critères RTOG/EORTC

### 3.7.3 Evolution du score IPSS

L'étude prospective du score IPSS a été réalisée sur une partie seulement de la cohorte (les 5 premières années) avec en moyenne 55 valeurs d'IPSS pour chacune des dates analysées (figure 18).

On constate, après la curiethérapie, un inconfort urinaire traduit par une augmentation du score d'IPSS (figure 10). Ce score IPSS augmente de 5 en pré opératoire, à 9 au 1<sup>er</sup> mois et

atteint son maximum au 3<sup>ème</sup> mois avec un score médian d'IPSS à 12. Puis les patients retrouvent une qualité mictionnelle semblable à celle du pré opératoire dès le 12 mois avec un IPSS médian qui redescend à 6.

### **3.7.4 Corrélation entre dose reçue et toxicité**

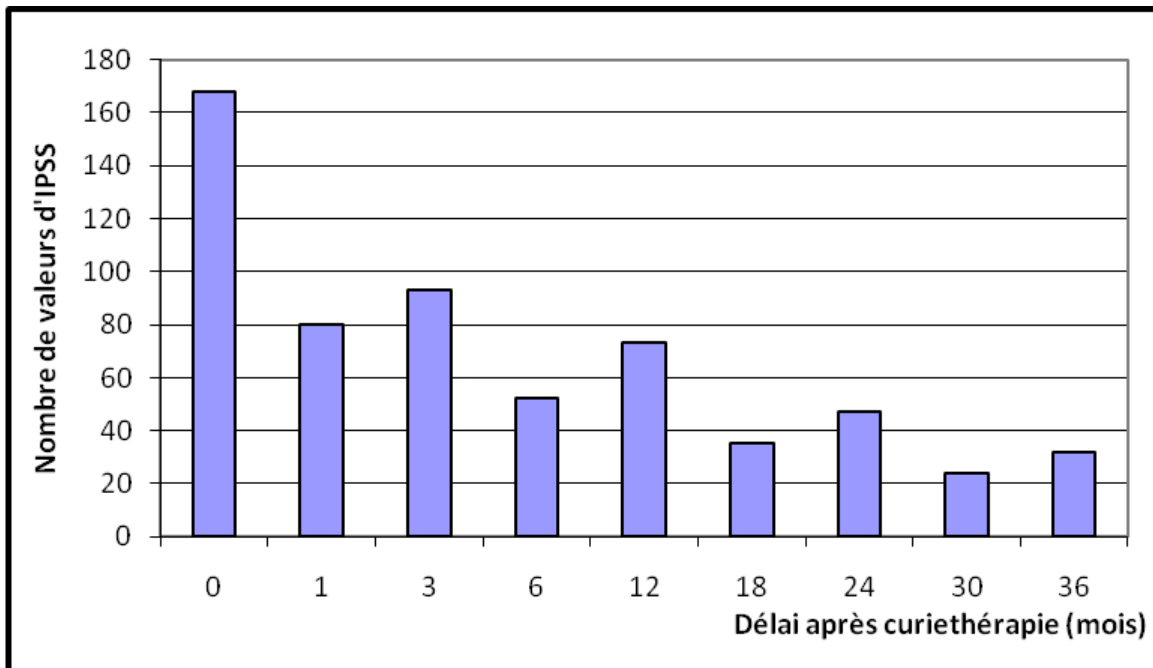
Dans notre travail, il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre la dose reçue aux organes à risques et la survenue d'une toxicité aigue ou tardive.

#### *3.7.4.1 Toxicité urinaire*

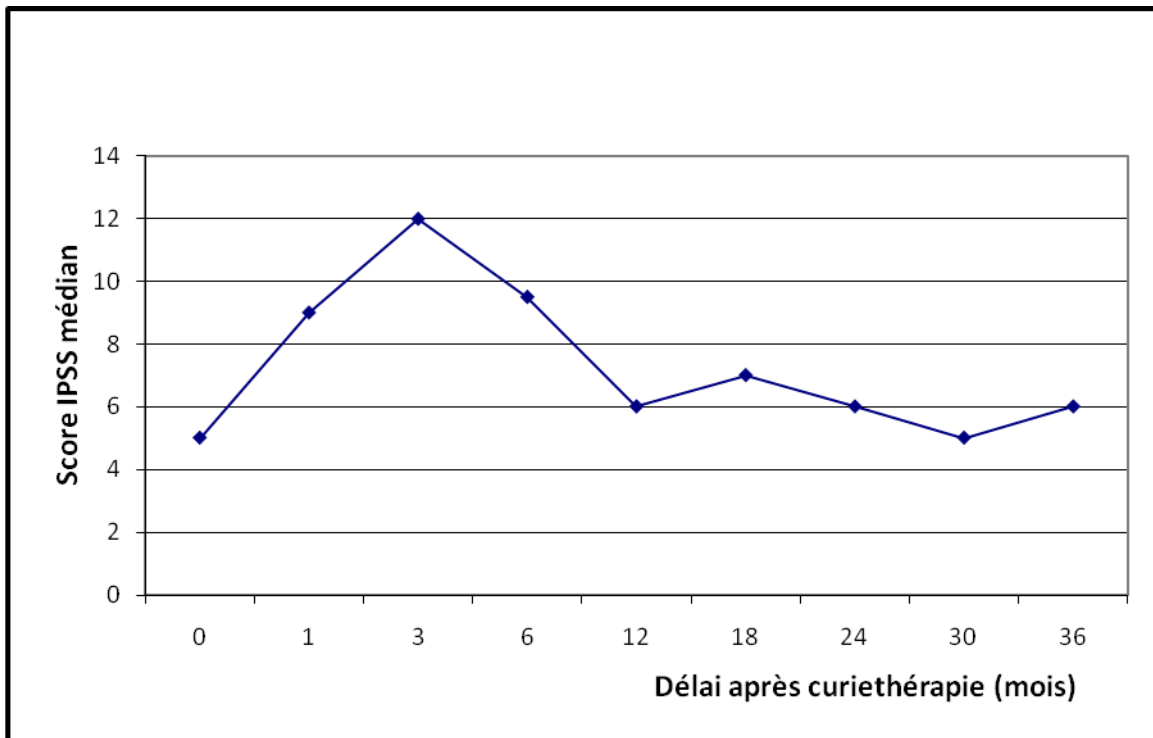
Nous avons réalisé des tests de la médiane et des tests de Wilcoxon Mann-Witney montrant que ni la D30 urètre ni la V150 à J0 ou à J30 ne semblent intervenir dans la survenue d'une toxicité urinaire.

La D30 urètre (J0) moyenne est  $180 \pm 15.7$  Gy avec comme valeurs extrêmes 104 – 224 Gy. La recommandation de ne pas dépasser 130% de la dose (soit 208 Gy) a été outrepassée pour 6 patients. Parmi ces 6 patients avec une D30 urètre  $> 208$  Gy, 3 ont développé une toxicité tardive urinaire de grade 2 ou 3.

La V150 prostate moyenne est de  $39.3 \pm 9.5$  % avec comme valeurs extrêmes 0 – 77 %. La recommandation de ne pas dépasser 50 % du volume prostatique a été outrepassée dans 13 cas. Parmi ces patients, il n'a pas été retrouvé une toxicité accrue.



**Figure 18** : Nombre de valeurs d'IPSS recueillies après curietherapie.



**Figure 19** : Evolution de la médiane du score IPSS après curietherapie

#### *3.7.4.2 Toxicité rectale*

Nous avons réalisé les tests de la médiane et de Wilcoxon Mann-Witney montrant que ni la D1.3cc rectum J0 ni la D1.3cc rectum J30 ne semblent intervenir dans la survenue d'une toxicité rectale.

La D1.3cc rectum J0 est de  $111.2 \pm 25.4$  Gy avec comme valeur extrêmes 31 – 187 Gy.

La D1.3cc rectum J30 augmente à  $126.2 \pm 30.7$  Gy avec comme valeur extrêmes 69 – 261 Gy. La recommandation de ne pas dépasser la dose de 160 Gy a été outrepassée pour 19 patients. Parmi ces 19 patients, 3 ont développé des épisodes de rectorragies.

Le patient N° 173 avec dose rectale exceptionnellement élevée estimée à 261 Gy sur scanner dosimétrique, a présenté une séméiologie d'ano-rectite ulcérée. Les symptômes sont apparus au bout de 10 mois avec douleurs anales, faux besoins et rectorragies accompagnées d'une dysfonction érectile totale. Le diagnostic a été établi sur une rectoscopie. Le patient a été traité par Rowasa® (anti inflammatoire digestif), Torental® (vaso dilatateur), et par des dérivés morphiniques. Les symptômes ont disparu après un an de traitement en dehors de la dysfonction érectile persistante.

Au total, même si aucun lien n'a été mis en évidence entre les données dosimétriques et la survenue d'une toxicité, il ne faut pas dépasser les contraintes de dose au risque de s'exposer à des effets secondaires.

## **IV DISCUSSION**

### **4.1 Faiblesses de l'étude**

L'inclusion des patients et la collecte des données ont été réalisés de manière prospective mais parfois inhomogène ; certaines données comme la toxicité aiguë et tardive ont été recueillies de manière rétrospective à partir de 2006. Le suivi des patients et le dosage des PSA n'ont pas été effectués au-delà de 5 ans de rémission complète. Toutefois, le taux de réponse au questionnaire pour ces patients est important à plus de 90 %. Au final, 7 patients sont considérés comme perdus de vue.

Notre série comporte des données manquantes dosimétriques liée en partie à un vol de matériel informatique dans le service. Au total nous avons pu travailler sur 182 dosimétries initiales et 174 dosimétries à 1 mois.

La réalisation de la dosimétrie à 1 mois aurait pu se faire par fusion scanner-IRM systématique (16), d'où une subjectivité liée à l'identification des grains iode 125 et à la délimitation de la prostate.

Notre série réalisée par la même équipe, dans la même structure de soins reste modeste en comparaison avec d'autres comme celle de Zelefsky et al qui comporte 2693 patients (17).

### **4.2 Respect des indications**

On a pu constater à travers cette étude que 18 % des patients ne remplissaient pas les critères initiaux fixés en termes de taux PSA ou de score de Gleason ; mais la tendance depuis plusieurs années est à l'élargissement de ces critères d'inclusion. Différentes sociétés savantes dont la SFRO (Société Française d'Oncologie Radiothérapie) et l'AFU (Association Française d'Urologie) ont d'ailleurs dès 1999 permis d'accepter un des critères suivant pris isolément :

- PSA entre 10 et 15 ng/ml
- Gleason 7, uniquement 3+4

– T2b ou T2c

Cette attitude a pu être confortée par la publication de Cosset et al (18) sur 809 patients dont 34.1 % n'appartenait pas au groupe de pronostic favorable. Ainsi la survie sans récurrence à 5 ans dans le groupe ayant un PSA entre 10 et 15 et/ou un score gleason 3 + 4 était de 94 % contre 97 % dans le groupe de pronostic favorable ; si la différence entre les 2 groupes était significative, les résultats obtenus pour le groupe de pronostic intermédiaire demeurent excellents.

## **4.3 Technique de curiethérapie**

### **4.3.1 Preplanning ou dosimétrie en temps réel ?**

La technique initiale dite du préplanning développée à Seattle (19) consiste à réaliser la curiethérapie en 2 temps. Le premier temps permet de reconstituer la prostate en 3 D après réalisation d'une échographie prostatique endo rectale sous anesthésie générale en position de traitement. Il est alors planifié une implantation précise comprenant le nombre et la position des aiguilles et des grains. Lors du second temps, 3 semaines plus tard, on reproduit ce qui a été planifié. Les inconvénients de cette technique sont liés à la difficulté de repositionnement du patient à l'identique et au manque de flexibilité.

Les deux méthodes ont chacune des inconvénients et avantages et aucune étude randomisée ne les a comparés. Cependant l'analyse des séries rétrospectives semblent montrer de meilleurs résultats en terme de dosimétrie et de survie sans récurrence (20) pour la technique en temps réel qui a donc été retenue comme technique de référence par notre équipe.

### **4.3.2 Grains libres ou grains liés ?**

La technique utilisée pendant ces 10 années par notre équipe est celle des grains libres.

Historiquement, la technique avec « *preplanning* » étaient proposée avec des grains dits « liés » (intégrés à intervalles réguliers, de l'ordre d'1 cm, dans un fil résorbable). La technique par grains « libres » (isolés) était davantage attachée à la technique en temps réel. Plus récemment, sont arrivées des techniques permettant d'implanter des « trains » de source avec



des «espaceurs» intermédiaires évitant aux grains de se déplacer. Les avantages et les inconvénients de chacune de ces procédures sont bien connus et ont largement été débattus.

Ainsi on reproche aux grains liés, leur manque de « flexibilité» pour permettre une bonne couverture de l'apex et de la base. De plus, une possible imprécision sur le positionnement d'une ligne va porter ici sur plusieurs grains, et non sur un seul comme dans la technique des grains libres.

Quant à l'utilisation des grains libres, l'inconvénient réside dans leur possibilité de migration en intra ou en péri prostatique mais aussi secondairement avec l'élimination de grains par les urines (rarement par le sperme) voire migration par voie veineuse vers les poumons. Dans notre série, 12 grains d'iode 125 sur les 12 394 implantés (0.1%) ont été retrouvés dans les urines. Toutefois il est probable que d'autres grains aient été éliminés sans que le patient ne puisse les récupérer par filtration des urines. Ce pourcentage de grains migrants correspond aux données de la littérature (21)(22).

Dans notre étude, nous n'avons pas recherché de manière systématique une migration de grains au niveau pulmonaire pour ne pas inquiéter inutilement les patients, de par le très faible risque encouru. Dans la littérature, le taux de migration pulmonaire varie entre 0.005% et 0.5% (23)(24). Les grains sont généralement recherchés sur des radiographies pulmonaires à 1 mois.

Les conséquences cliniques de ces migrations rapportées par ces études sont inexistantes. Les conséquences dosimétriques paraissent négligeables.

### **4.3.3 Problématique de l'arche pubienne**

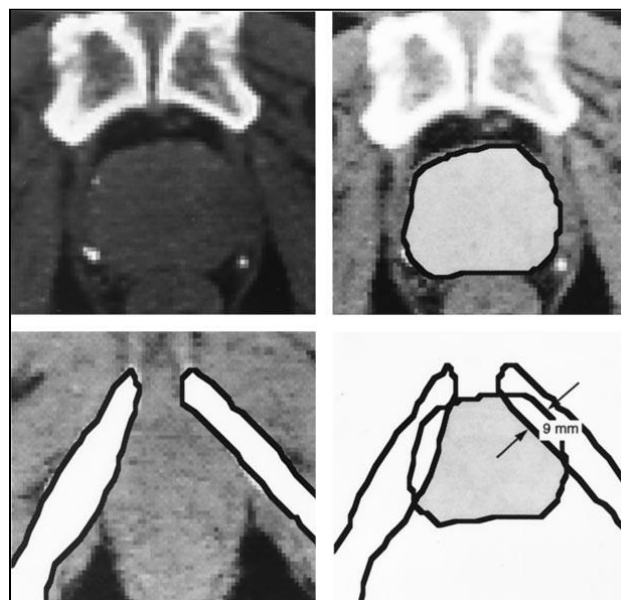
Dans notre série, 5 patients sur 200 (2.5%) n'ont pu être implantés à cause d'une interférence entre les aiguilles et le cadre osseux de l'arche pubienne. On retrouve peu de chiffre dans la littérature sur l'incidence de ce problème en per opératoire.

Le premier facteur favorisant une interférence avec l'arche pubienne est le volume prostatique lorsqu'il est supérieur à 50-60 cc (25). Dans de nombreux centres, la solution consiste à proposer un traitement par hormonothérapie en pré opératoire pour diminuer le volume prostatique (26). D'après l'étude de Frazier et al, 82% des patients ayant été traité par

hormonothérapie ont ainsi pu recourir à une curiethérapie (27). La durée moyenne d'hormonothérapie est de 3 à 4 mois selon les études avec une réduction du volume prostatique de 21 à 48% (28).

Pour prévenir la découverte pendant l'implantation d'un problème d'arche pubienne certains centres réalisent une pelvimétrie avec un scanner pré opératoire (25). Les patients ayant un recouvrement de la prostate de plus d'1 cm ou de plus de 25% par le cadre osseux sont alors contre-indiqués pour la curiethérapie (figure 11). Toutefois cette méthode ne rend pas compte du positionnement réel (position gynécologique) du patient lors de l'implantation lié au diamètre trop étroit de l'anneau du scanner.

En per opératoire, plusieurs solutions peuvent être proposées. En première intention le repositionnement du patient paraît primordial pour basculer le bassin plus postérieurement en ramenant les jambes du patient vers la tête. Une autre pratique courante consiste à plier délicatement l'aiguille d'implantation afin de contourner l'obstacle. Enfin, une implantation libre des aiguilles (« free hand needle placement ») peut être proposée afin de couvrir les zones masquées par le cadre osseux (29).



**Figure 20** : Etude scanner de l'arche pubienne. Illustration de l'étude de Bellon et al (21) avec contours du plus grand diamètre prostatique et de la partie la plus étroite du cadre osseux. Ce patient a un recouvrement prostatique de 9 mm.

## **4.4 Qualité de la dosimétrie**

Ce travail révèle que les recommandations (7,9) en termes de dose au volume cible et de contraintes de doses aux organes à risques ont été respectées dans la majorité des cas. Nous avons choisi 160 Gy comme dose de prescription ce qui est plus élevé que la dose habituellement retrouvée dans les publications. Cette dose permet d'obtenir une D90 moyenne aux alentours de 172 Gy sur la dosimétrie initiale. Or nous avons pu constater que la D90 diminue en moyenne de 15 Gy sur la dosimétrie à 1 mois ce qui nous assure dans la grande majorité des cas d'obtenir une  $D90 > 145$  Gy.

La V100 (à J0 et J30) apparaît inférieure au 95 % préconisés. Cela peut s'expliquer par 2 raisons. Premièrement, la V100 correspond dans notre étude au volume de prostate recevant 100% de la dose prescrite soit 160 Gy (et non au volume recevant 145 Gy comme dans les recommandations). Deuxièmement, certaines zones de la prostate comme l'apex ou la base sont parfois sous dosées.

Les contraintes aux organes à risques (rectum et urètre) n'ont pas posé de réelles difficultés. Notre dose urétrale D30 moyenne est de 180 Gy soit 28 Gy de moins que la limite acceptée (la D30 devant être  $< 130$  %). Cela dit, nous avons fait le choix de ne pas resonder les patients lors du scanner à 1 mois. De ce fait, nous ne connaissons pas la dose à l'urètre à 1 mois. Pour le rectum nous nous sommes focalisés sur la D 1.3 cc qui correspond à une sorte de dose maximum sur un volume significatif. Nous avons été surpris de voir cette dose augmenter de façon significative (de 112 Gy à 126 Gy) sur la dosimétrie à 1 mois traduisant un rapprochement de la prostate vers la paroi antérieure du rectum. Toutefois la dose moyenne de 126 Gy reste bien inférieure au seuil recommandé de 160 Gy à ne pas dépasser.

## **4.5 Analyse des résultats carcinologiques**

### **4.5.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie**

Les résultats obtenus dans notre série sont excellents avec 94.6 % de survie sans récurrence (SSR) biochimique, du même ordre que les meilleurs résultats publiés (tableau VII). Compte tenu de l'âge relativement avancé des patients traités et du nombre très faible de décès lié au cancer de la prostate, la comparaison des survies globales n'a que peu d'intérêt. Le Tableau VII représente les principales études publiées avec une SSR biochimique à long terme qui

varie entre 61 et 97 % (13, 14, 26-30). La plus grande étude multicentrique est celle de Zelesky avec 2 693 patients répartis dans onze centres et qui rapporte une SSR à 8 ans de 74 %.

La comparaison entre les différentes études est rendue difficile par la modification de la définition de la rechute biochimique. En effet, après un premier consensus de l'ASTRO qui définissait la récurrence biochimique comme 3 élévations successives de la concentration de PSA, c'est maintenant la définition du RTOG-ASTRO dite de « Phoenix » que l'on utilise à savoir nadir + 2 ng/ml.

Les bons résultats de notre étude peuvent être expliqués par une sélection rigoureuse de nos patients avec plus de 80% de patient de faible risque selon D'Amico.

#### **4.5.2 Comparaison avec les autres traitements du cancer de la prostate**

Une revue récente de la littérature de Peinemann (30) a mis en évidence 31 études dont une seule randomisée (31) comparant prostatectomie radicale, radiothérapie externe et curiethérapie. Cette revue ne permet pas de conclure quant à la supériorité de l'une ou l'autre des techniques. Mais concernant la toxicité, les auteurs suggèrent que la curiethérapie préserve une meilleure fonction sexuelle que la prostatectomie et entraîne une moindre toxicité digestive que la radiothérapie externe. Par contre, il y aurait une augmentation de la toxicité urinaire tardive liée à la curiethérapie en comparaison avec la prostatectomie radicale.

L'unique essai randomisé publié est un essai italien, portant sur 200 patients et qui compare l'efficacité et les effets secondaires de la curiethérapie versus la prostatectomie radicale. Les résultats à 5 ans en termes de SSR sont comparables avec 91.7% pour la curiethérapie et 91% pour la prostatectomie. Les troubles urinaires de type irritatifs sont augmentés par la curiethérapie mais la toxicité tardive est identique dans les 2 groupes. Là aussi la curiethérapie permet de conserver une meilleure fonction érectile.

Etude	Période	Suivi (mois)	Définition	Nb de patient	Survie sans récurrence
Blasko et al(32)	NC	58	Astro	279 BR	5 ans : 94 %
				104 IR	5 ans : 84 %
Cosset et al(18)	1999- 2004	43	Phoenix	533 BR	5 ans : 97 %
				276 HR	5 ans : 94 %
Grimm et al(33)	1988- 1990	81	Astro	97 BR	10 ans: 87 %
				27 IR	10 ans: 79 %
Martin et al(34)	1994- 2001	60	Phoenix	273 BR	5 ans: 94,6 %
				123 IR	5 ans : 81%
Potters et al(35)	1992- 2000	82	Phoenix	481 BR	12 ans: 88%
Stone et al(36)	1990- 2006	72	Phoenix	2111	12 ans: 78,6%
Zelevsky et al(17)	1988- 1998	63	Phoenix	1444 BR	8 ans : 74 %
				960 IR	8 ans : 61 %

BR : bas risque IR : risque intermédiaire selon D'Amico.

**Tableau VII :** Survie sans récurrence biochimique à long terme de patients traités par curiethérapie de prostate.

Concernant la comparaison entre la radiothérapie externe et la curiethérapie, l'article le plus pertinent semble être celui de Zelefsky en 2011 (37). Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude randomisée, l'intérêt de cette étude monocentrique réside à la fois dans le grand nombre de patients inclus (729 patients consécutifs avec un adénocarcinome prostatique de faible risque) et dans l'utilisation d'une technique d'irradiation des plus modernes avec escalade de dose à 81 Gy via l'IMRT (radiothérapie avec modulation intensité). C'est le patient qui après discussion avec l'équipe médicale choisissait son traitement. Au total, la SSR biochimique à 7 ans pour les 448 patients traités par curiethérapie était de 95 % contre 89 % pour les 281 patients traités par radiothérapie externe ( $p = 0.004$ ). Ce bénéfice en faveur de la curiethérapie était contre balancé par une augmentation de l'incidence de la toxicité urinaire tardive par rapport au groupe traité par IMRT.

L'étude française du STIC publiée en 2007 (38), a permis, dans une comparaison directe, de confirmer la tendance des diverses publications antérieures : l'incontinence et les troubles érectiles sont significativement augmentés après chirurgie par rapport à la curiethérapie, tandis que le risque de troubles irritatifs urinaires durant la première année était statistiquement plus élevé après curiethérapie par rapport la chirurgie. Concernant les complications rectales, elles sont plus fréquentes après curiethérapie qu'après chirurgie mais demeurent rares et sont très inférieures (en fréquence et en gravité) à celles observées classiquement après radiothérapie externe.

Le risque de second cancer après irradiation prostatique à été mis en avant par certains auteurs comme Brenner et al en 2000 (39) puis démentit par d'autres comme Kendal et al en 2006 (40) qui ont travaillé sur plus de 200 000 patients traités pour un cancer de la prostate au Canada. D'après le rapport du CIPR (41) ce risque, s'il existe, paraît très faible et pourrait être considéré comme nul après curiethérapie.

Dans notre centre, une étude rétrospective avait été réalisée par le Dr Thullier sur notre cohorte de curiethérapie arrêtée en 2007 et une cohorte de prostatectomie sur la même période avec les mêmes critères d'inclusion. La SSR biochimique sur les 143 patients opérés était de 78 % à 5 ans avec un recul moyen de 34.3 mois. Si la SSR biochimique de 94.6 % obtenue par la curiethérapie paraît supérieure, on ne peut conclure de par le faible effectif, le recul insuffisant, les biais de sélection et l'absence de randomisation.

Au total, considérant nos résultats et de ceux de la littérature, on ne peut affirmer lequel de ces traitements est le meilleur concernant le cancer de la prostate. Toutefois, il apparaît clairement que les profils de toxicité sont différents. Il revient donc au médecin d'informer au mieux son patient afin que celui-ci puisse choisir sa modalité de traitement.

#### **4.5.3 Problématique des rebonds**

Le rebond est une hausse du taux de PSA bénigne et transitoire suivie d'une reprise de la décroissance. Le choix d'un seuil à + 0.2 ng/ml par rapport au nadir est le plus fréquent (42). L'explication physiopathologique de la survenue d'un rebond reste incertaine à ce jour bien que la présence de phénomènes inflammatoires soit souvent évoquée. La survenue de ces rebonds après curiethérapie peut être très fréquente atteignant les 40 % dans certaines séries (43). La durée moyenne du rebond varie entre 7 et 16 mois selon les publications.

Ce rebond peut être considéré à tort comme une récurrence biochimique quand celui-ci dépasse le nadir + 2 ng/ml. Dans notre étude, 2 patients ont eu un rebond supérieur au nadir + 2 mais le suivi a bien démontré qu'il s'agissait de rebond. Un troisième patient est actuellement toujours répertorié dans les récurrences biochimiques mais sur son dernier dosage de PSA il semblerait que le PSA amorce une décroissance en l'absence de traitement.

Il existe peu d'outils permettant de distinguer une récurrence d'un rebond. On retrouve dans la littérature la notion de délai moyen d'apparition qui est plus précoce pour les rebonds entre 13 à 26 mois (44). De plus, l'âge jeune (< 60 ans) serait le facteur prédictif de rebond le plus fréquemment retrouvé (45). Quand à la vélocité et au temps de doublement du PSA ils seraient plus importants lors d'une récurrence (44).

Une autre difficulté réside dans l'interprétation des biopsies après curiethérapie. En effet, une étude originale de Reed et al (46) ont décrit le cas de 8 patients ayant eu des rebonds supérieurs à 2 ng/ml survenus entre 9 et 25 mois après la curiethérapie. Ces huit patients ont eu des biopsies de prostate positives montrant un cancer résiduel mais par la suite ils ont tous eu une décroissance spontanée des PSA sans récurrence clinique.

En conclusion, il paraît judicieux devant une ré-ascension du PSA de savoir rassurer le patient dans un premier temps d'autant que ce patient est jeune et que la ré-ascension est précoce.

## **4.6 Facteur de risque de récurrence après curiethérapie**

Dans notre étude il apparaît clairement que la qualité de l'implantation traduite par la dosimétrie est le premier facteur de réussite de la curiethérapie. Ainsi, nous avons pu stratifier nos résultats selon 3 niveaux de doses à 1 mois : les patients avec une D90 >145 Gy ont une SSR de près de 99% contre 83 % pour les patients avec une D90 entre 130 et 145 Gy et 75 % pour ceux avec D90 < 130 Gy.

Ce concept de dose-réponse a été mis en évidence très tôt dans les années 1990 par les études de Stock et al (47). Ainsi, pour les patients avec une D90 > 140 Gy le taux de rechute était significativement plus bas (92% contre 68 %,  $p < 0.0001$ ). La dose « cut off » retrouvée varie selon les études entre 130 et 160 Gy avec comme consensus actuelle la nécessité d'une dose supérieur à 145 Gy à 1 mois.

Concernant les autres facteurs prédictifs que sont le taux de PSA, le stade, le score de Gleason ou le nombre de biopsies positives, le faible cas de rechute dans notre série (8 rechutes) ne nous permet pas de pratiquer une analyse multivariée concluante.

Par ailleurs, plusieurs publications ont montré l'importance de la valeur du nadir du PSA dans la prédiction des résultats carcinologiques. Ainsi, dans la série de Critz et al, les patients avec un nadir < à 0.5 ng/ml avaient une SSR biochimique de 95 % à 5 ans contre 29 % pour ceux dont le nadir était compris entre 0.6 et 1ng/ml. L'ensemble des patients dont le nadir était supérieur à 1 ng/ml ont récidivé (48).

## **4.7 Traitement de rattrapage**

Les traitements de rattrapage, pour une rechute locale, discutés dans la littérature concernent principalement les échecs de radiothérapie externe et non ceux de la curiethérapie. Dans la revue récente de Kimura et al (49), on constate que les meilleurs taux de contrôle local sont obtenus par prostatectomie radicale au prix d'une toxicité importante et nécessitant une grande technicité. La technique par ultrasons HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound ) paraît, elle aussi, avoir de bon résultats mais avec un risque de fistule recto-urétrale. La cryochirurgie pourrait être une approche intéressante mais avec encore peu de données dans la littérature (50).



Cependant n'oublions pas qu'une grande partie des récurrences sont d'emblées extra-prostatiques et que le traitement approprié dans ce cas reste l'hormonothérapie. Il est donc important de réaliser un bilan d'extension complet avec IRM et scintigraphie osseuse.

Il est intéressant de constater que dans notre travail, 3 patients ont bénéficié d'un traitement de rattrapage par radiothérapie externe avec succès. Deux patients ont eu un traitement précoce dès l'identification sur le scanner à 1 mois d'un sous dosage manifeste avec un D90 < 130 Gy. Pour le troisième patient c'est la rechute biochimique constatée à 36 mois associée à un sous dosage sur le scanner qui a entraîné la mise en place d'un traitement par radiothérapie externe et hormonothérapie. La dose d'irradiation pour ces 3 patients était de 25.2 Gy à 40 Gy.

Par ailleurs, nous constatons que les patients ayant une D90 < 130 Gy à 1 mois ont un risque de rechute de 25%. Compte tenu de l'absence de toxicité surajoutée et fort de cette expérience préliminaire, il apparaît désormais légitime de proposer un traitement de rattrapage précoce par RTE externe pour tous les patients avec une D90 < 130 Gy.

#### **4.8 Effets secondaires et qualité de vie après curiethérapie**

Avec moins de 10 % de toxicité tardive de grade 2 et 3, on peut considérer que la curiethérapie est une technique bien tolérée avec peu d'effets secondaires.

Une évaluation de la qualité de vie globale avec le questionnaire QLQ C-30 de l'EORTC a été conduite pour les 47 premiers patients de notre cohorte. Les résultats précédemment rapportés lors de la thèse du Dr Thullier montrent qu'il n'y a pas de variation significative dans le temps de cette qualité de vie globale après curiethérapie.

La principale gêne retrouvée dans notre étude réside dans les troubles urinaires irritatifs et obstructifs observés la première année suivant l'implantation. Ces troubles sont généralement limités grâce aux prescriptions symptomatiques type alpha bloquant. Ils surviennent généralement après un intervalle libre de quelques semaines. Le retour à une qualité mictionnelle normale survient en moyenne dès le 12ème mois. Dans notre étude, 5 patients ont du être resondés la première année avec une issue favorable. Le facteur prédictif de rétention aiguë d'urine serait un IPSS > 15 (51).

L'incontinence est un phénomène rare après curiethérapie, 1% de grade 2 et 3 dans notre étude, ce qui est très faible en comparaison des taux obtenus après chirurgie. Cette incontinence est essentiellement le fait d'une résection transurétrale après un épisode initial de rétention.

L'évaluation de la toxicité rectale dans notre travail n'est pas exhaustive car nous nous sommes focalisés sur les rectorragies et les diarrhées. Or les rectorragies sont non douloureuses, souvent non compliquées et accessibles à un traitement efficace si besoin. Par contre les ténesmes ou les sécrétions glaireuses, plus invalidantes, ne sont pas répertoriées dans ce travail.

La revue de la littérature sur la problématique de la toxicité après curiethérapie conclut à une toxicité très modérée semblable à la nôtre (52,53).

Dans notre cohorte nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre la survenue d'une toxicité et la dose aux organes à risques. Ceci peut s'expliquer par le respect des contraintes de doses et la survenue plutôt aléatoire, stochastique, de ces effets secondaires. Toutefois, les rares cas de surdosage aux organes à risques ont été sanctionnés par une toxicité plus importante.

#### **4.9 Quelle utilité reste-t-il pour le scanner dosimétrique à 1 mois ?**

Nous avons montré dans nos résultats que le lien entre la dose reçue par la prostate et le risque de récurrence était tout aussi significatif à J0 qu'à J30. De plus, on retrouve une bonne corrélation entre les valeurs de la dosimétrie à J0 et celles à J30. On pourrait donc imaginer ne plus réaliser ce scanner à 1 mois. Cela serait un gain de temps pour le radiothérapeute et le physicien médical d'autant que cette dosimétrie n'est pas considérée dans le remboursement par la sécurité sociale. Certains centres ont d'ailleurs déjà abandonné cet examen. Pour autant, cet examen reste le « gold standard » au niveau dosimétrique et sert de comparaison avec toutes les grandes études internationales. Il permet en outre de rattraper certaines erreurs d'implantations qui peuvent encore survenir malgré l'expérience de nos équipes. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, il pourrait servir d'examen de référence pour proposer de manière systématique une radiothérapie externe de rattrapage en cas de  $D90 <$

130 Gy. Enfin, il s'agit d'un examen de contrôle rapide, simple et non invasif pour le patient qu'il convient donc de poursuivre.

## 4.10 Perspectives

Compte tenu des bons résultats exposés dans ce travail en termes carcinologique mais aussi en termes de survenue d'effets secondaires, il paraît primordial de poursuivre et de développer cette activité de curiethérapie au sein de notre institution. Il s'agit là d'un traitement innovant de haute technicité nécessitant la coopération de plusieurs spécialités. Son coût comparable à celui de la prostatectomie mais avec une hospitalisation de plus courte durée ainsi que son profil de toxicité en font une modalité de traitement attrayante qui ne cesse de se développer en France et dans le monde. Il existe actuellement une augmentation de la demande de la part des patients pour laquelle il conviendra d'incrémenter notre capacité de traitement afin de ne pas allonger nos délais de prise en charge.

L'amélioration de nos performances passe aussi par le développement technologique et notre coopération avec l'équipe CNRS de Mme Troccaz J. Plusieurs projets sont actuellement en cours de concrétisation. Tout d'abord la mise en place d'une plateforme de curiethérapie intégrant les données de l'IRM et d'échographie pré-implantatoire améliorant ainsi notre balistique(54,55). Ensuite, le développement d'un robot permettant l'automatisation de l'implantation (56). Son utilisation permet l'introduction d'aiguilles sans grille périnéale avec donc plus de degré de liberté, évitant ainsi les interférences avec l'arche pubienne.

Par ailleurs, profitant du renouvellement de notre matériel de curiethérapie à débit pulsé, nous allons nous équiper avec du matériel à haut débit de dose dit HDR. Le principe de ce traitement est l'utilisation d'un projecteur de source à haut débit (iridium 192 ou cobalt) à travers des guides ou aiguilles préalablement implantées dans la prostate. Le traitement est de courte durée et aucune source radioactive ne reste dans le patient. Ce traitement sert déjà de référence dans certains cancers gynécologiques comme le col et l'endomètre. La curiethérapie HDR de prostate est encore au stade de développement au niveau national. Son utilisation est pour l'instant surtout réservée pour des compléments de doses dans les cancers de prostate à risque élevé de rechute (57). Le développement de cette technique prometteuse au sein de notre établissement devra se faire dans le cadre d'essais thérapeutiques.

## V CONCLUSION

La curiethérapie interstitielle par implants permanents de grains d'iode 125 est une modalité de traitement originale du cancer localisé de la prostate qui nécessite l'expertise, la coopération et le savoir faire de plusieurs spécialités réunissant chirurgiens, médecins médicaux et radiothérapeutes. L'objectif est d'augmenter le taux de guérison, raccourcir la durée de traitement et améliorer la qualité de vie des patients.

Cette thèse rapporte 10 ans d'expérience du CHU de Grenoble dans le traitement du cancer de la prostate localisé de bon pronostic et de pronostic intermédiaire par curiethérapie à l'iode 125. Cette étude a inclus 200 patients avec un recul médian de 53 mois [5-119]. L'âge moyen est de 67 ans [51-80]. Selon les critères de D'Amico il y a 82% de cancer de bon pronostic, 17% de risque intermédiaire et 2 % de mauvais pronostic.

Les résultats carcinologiques sont excellents avec, selon les critères de Phoenix, une survie sans récurrence biochimique à 5 ans de 94,4 % (IC à 95%: 88,2 – 97,3), un seul patient est décédé de cancer prostatique. La survie globale à 5 ans est de 95 % (IC à 95%: 89,4 – 97,7). Nos résultats se placent ainsi parmi les meilleurs de la littérature en termes de survie sans récurrence à 5 ans quelle que soit la thérapeutique utilisée.

L'analyse dosimétrique retrouve un lien fort entre la dose délivrée à la prostate et le risque de récurrence : les patients ayant une D90 (dose délivrée à 90% de la prostate) > 145 Gy, entre 130 et 145 Gy et < à 130 Gy ont respectivement une survie sans récurrence biochimique à 5 ans de 99 %, 88 % et 75 % (p = 0.002). Ces résultats confirment l'intérêt de poursuivre la réalisation du scanner dosimétrique à 1 mois pour permettre un traitement de rattrapage précoce par radiothérapie externe avec modulation d'intensité guidée par image lorsque la D90 est inférieure à 130 Gy.

La toxicité est essentiellement présente la première année avec des troubles urinaires irritatifs et obstructifs chez plus de la moitié des patients. Cette toxicité aiguë est modérée avec un taux de grade 3 (selon l'échelle CTC AE v 2.0) inférieur à 5 % et elle est souvent transitoire avec un retour à la normale du score IPSS après 1 an. La toxicité tardive, quelle soit urinaire ou digestive, est peu fréquente, touchant environ 20 % des patients mais avec moins de 3 % de toxicité de grade 3 (selon l'échelle RTOG/EORTC). L'évaluation de la qualité de vie sexuelle après traitement n'a pas été réalisée dans notre étude.

Cette thèse confirme la place de la curiethérapie dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer localisé de la prostate avec une technique maîtrisée, au CHU de Grenoble, par l'équipe issue des Cliniques d'Urologie et de Cancérologie-Radiothérapie. Il nous revient de poursuivre nos recherches pour améliorer cette technique par la collaboration avec le laboratoire TIMC-IMAG du CNRS. Le choix du traitement entre prostatectomie radicale, radiothérapie externe et curiethérapie lorsqu'il n'est pas imposé par des contraintes techniques doit se faire avec le patient, après une explication éclairée sur les avantages et inconvénients de chacune des techniques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/9/2011

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

# BIBLIOGRAPHIE

1. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(13):1310–9.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320–8.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, 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*. 2002 Jul 15;95(2):281–6.
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. P5art I: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Actas Urologicas Espanolas*. 2011 Oct;35(9):501–14.
5. Cosset J-M, Flam T, Thiounn N, Rosenwald J-C, Pontvert D, Timbert M, et al. [Brachytherapy for prostate cancer: old concept, new techniques]. *Bull Cancer*. 2006 Aug;93(8):761–6.
6. Cosset J-M, Flam T, Thiounn N, Pontvert D, Pierrat N, Vallancien G, et al. [Permanent implant prostate cancer brachytherapy]. *Cancer Radiother*. 2008 Nov;12(6-7):503–11.
7. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000 Dec;57(3):315–21.
8. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J. Urol*. 1983 Aug;130(2):283–6.
9. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Apr;83(1):3–10.
10. Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. *Med Phys*. 2009 Nov;36(11):5310–22.
11. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J. Urol*. 2005 Mar;173(3):803–7.

12. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur. Urol.* 2002 Apr;41(4):434–9.
13. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003 Nov 15;57(4):929–43.
14. Sur RL, Dahm P. Evidence-based urology in practice: Kaplan-Meier analysis. *BJU Int.* 2010 May;105(10):1360–2.
15. Pacut A. How to use the Mann-Whitney test to detect a change in distribution for groups. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1987;47(1):19–26.
16. Polo A, Cattani F, Vavassori A, Origgi D, Villa G, Marsiglia H, et al. MR and CT image fusion for postimplant analysis in permanent prostate seed implants. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004 Dec 1;60(5):1572–9.
17. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Feb 1;67(2):327–33.
18. Cosset J-M, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald J-C, Asselain B, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1042–8.
19. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival following I(125) Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* [Internet]. 2010 Sep 21 [cited 2011 Aug 9]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864269>
20. Shah JN, Wu C-S, Katz AE, Laguna JL, Benson MC, Ennis RD. Improved biochemical control and clinical disease-free survival with intraoperative versus preoperative preplanning for transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Cancer J.* 2006 Aug;12(4):289–97.
21. Chauveinc L, Osseili A, Flam T, Thiounn N, Rosenwald J-C, Savignoni A, et al. [Iodine 125 seed migration after prostate brachytherapy: a study of 170 patients]. *Cancer Radiother.* 2004 Aug;8(4):211–6.
22. Cosset J-M, Gomme S, Peiffert D, Guerif S, Labib A, Hannoun-Lévi J-M, 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.* 2007 Jun;11(4):206–13.
23. Stone NN, Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology.* 2005 Jul;66(1):119–23.

24. Kunos CA, Resnick MI, Kinsella TJ, Ellis RJ. Migration of implanted free radioactive seeds for adenocarcinoma of the prostate using a Mick applicator. *Brachytherapy*. 2004;3(2):71–7.
25. Bellon J, Wallner K, Ellis W, Russell K, Cavanagh W, Blasko J. Use of pelvic CT scanning to evaluate pubic arch interference of transperineal prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999 Feb 1;43(3):579–81.
26. Prestidge BR, Prete JJ, Buchholz TA, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD, et al. A survey of current clinical practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998 Jan 15;40(2):461–5.
27. Frazier A, Kaufman N, Rosemberg S, Frazier R, Lutz M, Maitland C, et al. 145 Prostate volume reduction induced by neoadjuvant androgen ablation in preparation for permanent radioactive seed implantation. *Radiotherapy and Oncology*. 2000 May;55:77–8.
28. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J. Urol.* 2002 Jun;167(6):2443–7.
29. Gibbons EP, Smith RP, Beriwal S, Krishna K, Benoit RM. Overcoming pubic arch interference with free-hand needle placement in men undergoing prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2009 Mar;8(1):74–8.
30. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent Interstitial Low-Dose-Rate Brachytherapy for Patients with Localised Prostate Cancer: A Systematic Review of Randomised and Nonrandomised Controlled Clinical Trials. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Jun 29 [cited 2011 Sep 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763066>
31. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol.* 2009 Oct;27(5):607–12.
32. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol.* 2000 Dec;57(3):273–8.
33. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001 Sep 1;51(1):31–40.
34. Martin A-G, Roy J, Beaulieu L, Pouliot J, Harel F, Vigneault E. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Feb 1;67(2):334–41.
35. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 2008 May;179(5 Suppl):S20–4.



36. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J. Urol.* 2011 Feb;185(2):495–500.
37. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, et al. Comparison of Tumor Control and Toxicity Outcomes of High-dose Intensity-modulated Radiotherapy and Brachytherapy for Patients With Favorable Risk Prostate Cancer. *Urology.* 2011 Apr;77(4):986–90.
38. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Mar 1;67(3):812–22.
39. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000 Jan 15;88(2):398–406.
40. Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 Jul 1;65(3):661–8.
41. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. *Ann ICRP.* 2005;35(3):iii-vi, 3–50.
42. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1487–93.
43. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 Oct 1;69(2):426–33.
44. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 Feb 1;64(2):512–7.
45. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Schnell FJ, Holladay CT, et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *J. Urol.* 2003 Nov;170(5):1864–7.
46. Reed D, Wallner K, Merrick G, Buskirk S, True L. Clinical correlates to PSA spikes and positive repeat biopsies after prostate brachytherapy. *Urology.* 2003 Oct;62(4):683–8.
47. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998 Apr 1;41(1):101–8.
48. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996 Nov;14(11):2893–900.

49. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, Mayes JM, Satoh T, Polascik TJ. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int.* 2010 Jan;105(2):191–201.
50. Mouraviev V, Evans B, Polascik TJ. Salvage prostate cryoablation after primary interstitial brachytherapy failure: a feasible approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005 Nov 29;9(1):99–101.
51. Peiffert D. [Brachytherapy for localised prostate cancer]. *Cancer Radiother.* 2007 Nov;11(6-7):373–8.
52. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1023–32.
53. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Aug;84(2):135–9.
54. Daanen V, Gastaldo J, Giraud JY, Fournernet P, Descotes JL, Bolla M, et al. MRI/TRUS data fusion for brachytherapy. *Int J Med Robot.* 2006 Sep;2(3):256–61.
55. Reynier C, Troccaz J, Fournernet P, Dusserre A, Gay-Jeune C, Descotes J-L, et al. MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med Phys.* 2004 Jun;31(6):1568–75.
56. Hungr N, Troccaz J, Zemiti N, Tripodi N. Design of an ultrasound-guided robotic brachytherapy needle-insertion system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:250–3.
57. Bossi A. [Which modality for prostate brachytherapy?]. *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):488–92.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification TNM 2002

### ▶ Tumeur primitive (T)

#### ▶ T1 Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie

- T<sub>x</sub> Tumeur primitive non évaluée
- T<sub>0</sub> Tumeur primitive non retrouvée
- T<sub>1a</sub> < 5 % des copeaux de RTUG pour HBP
- T<sub>1b</sub> > 5 % des copeaux de RTUG pour HBP
- T<sub>1c</sub> Découverte par biopsie en raison d'une augmentation de PSA

*NB 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 grade 4 ou 5*

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

#### ▶ T2 Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T<sub>2a</sub> Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T<sub>2b</sub> Atteinte de plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
- T<sub>2c</sub> Atteinte des deux lobes

#### ▶ T3 Extension au-delà de la capsule

- T<sub>3a</sub> Extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
- T<sub>3b</sub> Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

#### ▶ T4 Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

### ▶ Ganglions régionaux (N)

- ▶ N<sub>x</sub> Ganglions régionaux non évalués
- ▶ N<sub>0</sub> Absence de métastase ganglionnaire
- ▶ N<sub>1</sub> Atteinte ganglionnaire régionale

### ▶ Métastases (M)

- ▶ M<sub>x</sub> Métastases à distance non évaluées
- ▶ M<sub>0</sub> Absence de métastase à distance
- ▶ M<sub>1</sub> Métastase à distance
  - M<sub>1a</sub> Ganglions non régionaux
  - M<sub>1b</sub> Os
  - M<sub>1c</sub> Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

## **Annexe 2 : Score IPSS**

**1- Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois sur 5
  - 2 - Environ 1 fois sur 3
  - 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-2- Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois sur 5
  - 2 - Environ 1 fois sur 3
  - 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-3- Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine, c'est-à-dire démarrage du jet, puis arrêt, puis redémarrage?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois sur 5
  - 2 - Environ 1 fois sur 3
  - 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-4- Au cours du dernier mois écoulé, après en avoir ressenti le besoin, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à retenir votre envie d'uriner?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois sur 5
  - 2 - Environ 1 fois sur 3
  - 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-5- Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine?**

- 0 - Jamais
- 1 - Environ 1 fois sur 5
- 2 - Environ 1 fois sur 3

- 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-6- Au cours du dernier mois écoulé, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois sur 5
  - 2 - Environ 1 fois sur 3
  - 3 - Environ 1 fois sur 2
  - 4 - Environ 2 fois sur 3
  - 5 - Presque toujours
- Réponse : (entre 0 et 5)

**-7- 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 du matin)?**

- 0 - Jamais
  - 1 - Environ 1 fois
  - 2 - Environ 2 fois
  - 3 - Environ 3 fois
  - 4 - Environ 4 fois
  - 5 - 5 fois ou plus encore
- Réponse : (entre 0 et 5)

**Score total IPSS : /35** 0: aucun signe, 35: troubles sévères

## **Annexe 3 : Fiche de Radioprotection des patients**

**Curiethérapie à l'iode 125 dans les cancers localisés de la prostate Centre Hospitalier**

**Universitaire de Grenoble Hôpital Albert Michallon**

**Service d'Urologie et de Cancérologie-Radiothérapie**

Cher Monsieur,

Vous venez de subir une curiethérapie par implant permanent de grains d'iode 125 qui émettent un rayonnement X de faible énergie (35.5Kev). Pendant une durée de 3 ans maximum, vous êtes considéré comme faiblement radioactif, raison pour laquelle il vous est demandé de respecter les précautions suivantes :

- Filtrer vos urines pendant les deux premiers mois afin de recueillir le cas échéant, des grains d'I-125 libres ; dans ce cas 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.

- En cas de relations sexuelles, recourir au port d'un préservatif les six premiers mois suivants l'implantation (au cas où un grain d'I-125 serait éjecté).

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

- Quand cela est faisable, se tenir à 2 mètres au moins d'une femme enceinte durant les 3 premiers mois qui suivent l'implantation ; la toucher, l'embrasser lui serrer la main est toutefois possible.

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

- 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 50 kBq (décret 86-1103, article 1<sup>er</sup> 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 nous prévenir avant toute intervention devant avoir lieu avant ce délai afin de s'assurer que le chirurgien soit averti.

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

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

## **Annexe 4 : Document d'information pour le personnel soignant**

**Extrait issu de la Version du 10 aout 2001 : Bolla M, Giraud JY, Descotes JL, Piazza, Kolodié H.**

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

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. 65

### **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.

**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 10 526 heures auprès du patient avec le même débit constant, 3 159 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 pénétration 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.

(...)

#### **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.



## Annexe 5 : Toxicité aiguë selon le CTC AE v 2.0

Adverse event	Grade				
	0	1	2	3	4
<b>RENAL/GENITOURINARY</b>					
Bladder spasm	absent	mild symptoms, not requiring intervention	symptoms requiring antispasmodic	severe symptoms requiring narcotic	/
Dysuria	none	mild symptoms, not requiring intervention	symptoms relieved with therapy	symptoms not relieved despite therapy	/
Fistula	none	/	/	requiring intervention	requiring surgery
Hématuria	none	microscopic only	intermittent gross bleeding	persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation or transfusion	open surgery or necrosis or deep bladder ulceration
Incontinence	none	with coughin, sneezing, etc	spontaneous, some control	no control ( in the absence of fistula)	/
Urinary frequency / urgency	normal	increase of frequency or nocturia up to 2 x normal	increase >2 x normal but < hourly	hourly or more with urgency or requiring catheter	/
Urinary retention	normal	hesitancy or dribbling but no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period	hesitancy requiring medication or occasional in/out catheterization (< 4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate post operative period but for <6 weeks	requiring frequent in/out catheterization (> 4 x per week) or urological intervention (e.g., TURP, suprapubic tube, urethrotomy)	bladder rupture
Rectal bleeding	none	mild without transfusion	persistent requiring medication (steroid suppositoire) and or break from radiation treatment	requiring transfusion	catastrophic bleeding requiring major non elective intervention

### Commun Terminology Criteria for Adverse Events version 2.0

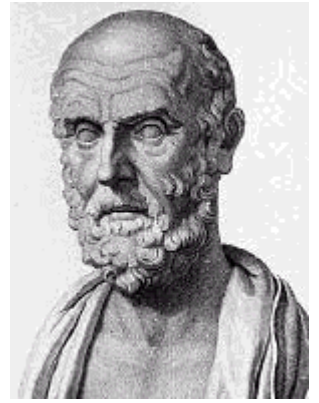
## Annexe 6 : Toxicité Tardive selon RTOG/EORTC

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Bladder- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight epithelial atrophy/minor telangiectasia (microscopique hematuria)	Moderate frequency/generalized telangiectasia/intermittent macroscopique hematuria	Severe frequency and dysuria/ severe generalized telangiectasia; frequent hematuria;reduction in bladder capacity (<150 cc)	Necrosis/ contracted bladder/ severe hemorrhagic cystitis
Small/Large intestine- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild diarrhea and cramping; bowel movement 5 x daily; slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 x daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding requiring surgery	Necrosis/ perforation/fistula

### Late radiation Morbidity Scoring Scheme



## 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 reçu 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.*



# **Traitement du cancer localisé de la prostate par curiethérapie à l'iode 125: à propos de 200 patients traités de juillet 2001 à janvier 2011 au CHU de Grenoble.**

Résumé de la thèse présentée par Camille VERRY, le 19 octobre 2011 :

**Objectif de l'étude :** Rapporter les résultats cliniques et dosimétriques du CHU de Grenoble concernant la curiethérapie par implants permanents de grains d'iode 125 des cancers de la prostate de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire.

**Matériel et méthodes :** Etude prospective de juillet 2001 à janvier 2011 incluant 200 patients éligibles pour une curiethérapie en temps réel par grains libres d'iode 125. L'âge moyen est de 67 ans [51-80] avec un score moyen IPSS à  $6 \pm 5$  et un volume prostatique médian de  $37 \pm 12$  cc. La toxicité aiguë a été évaluée selon l'échelle CTC AE v 2.0 et la toxicité tardive selon l'échelle EORTC/RTOG. La survie sans récurrence biochimique a été définie selon les critères de Phoenix (nadir + 2 ng/ml). Le suivi médian est de 53 mois [5-119].

**Résultats :** La survie sans récurrence biochimique à 5 ans est de 94,4 %. La D90 et la V100 le jour de l'implantation sont respectivement de 173 Gy et 95% puis à J30 de 158 Gy et 87% ( $p < 0.01$ ). Les patients ayant une D90 à J30  $> 145$  Gy, entre 130 et 145 Gy et  $< 130$  Gy ont une survie sans récurrence biochimique à 5 ans de 99 %, 88 % et 75 % ( $p < 0.01$ ).

La toxicité aiguë est essentiellement urinaire avec 21 % de grade 2 et 4 % de grade 3, le plus souvent réversible avec retour à la normale du score IPSS à 12 mois. La toxicité tardive urinaire est rare : 7 % de grade 2 et 2 % de grade 3. Aucune corrélation n'est retrouvée entre la dose délivrée aux organes à risques et la survenue d'une toxicité.

**Conclusion :** Notre étude confirme les excellents résultats carcinologiques de la curiethérapie par iode 125 dans les cancers localisés de la prostate avec une moindre toxicité.

**Mots clefs :** curiethérapie, cancer prostate, dosimétrie, toxicité

**Contact :** CHU de Grenoble  
Service de Radiothérapie  
cvery@chu-grenoble.fr