



HAL
open science

Évaluation du traitement par radiothérapie externe chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate entre 2000 et 2015 au CHU de Grenoble

Johan Kristiansen

► **To cite this version:**

Johan Kristiansen. Évaluation du traitement par radiothérapie externe chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate entre 2000 et 2015 au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01849037

HAL Id: dumas-01849037

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01849037>

Submitted on 25 Jul 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

ÉVALUATION DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE EXTERNE CHEZ DES
PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER DE LA PROSTATE ENTRE 2000 ET 2015 AU
CHU DE GRENOBLE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Johan KRISTIANSEN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 29 Juin 2018

DEVANT LE JURY DE MÉDECINE COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Jacques BALOSSO

Membres :

M. le Professeur Michel BOLLA

M. le Docteur Camille VERRY, directeur de thèse

M. le Professeur Jean Luc DESCOTES

Mme. le Docteur Carole IRIART

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

RESUME.....	7
OBJECTIF DE L'ETUDE :	10
I. INTRODUCTION.....	9
1. <i>Épidémiologie</i>	9
2. <i>Anatomie</i>	10
3. <i>Facteurs de risque et évolution</i>	13
4. <i>Diagnostic</i>	15
5. <i>Bilan complémentaire</i>	21
6. <i>Classification</i>	28
7. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	30
II. MATERIEL ET METHODES	46
1. <i>Inclusion</i>	46
2. <i>Traitement</i>	52
3. <i>Surveillance</i>	55
4. <i>Analyse statistique</i>	57
III. RESULTATS	58
1. <i>Survie</i>	58
2. <i>Toxicité urinaire et digestive</i>	68
3. <i>Statut en fin d'étude</i>	70
4. <i>Second cancer</i>	70
IV. DISCUSSION.....	71
1. <i>Limites</i>	71
2. <i>Résultats carcinologiques</i>	72
3. <i>Toxicité</i>	74
4. <i>Évolution des techniques</i>	75
5. <i>Hormonothérapie</i>	77
6. <i>Second cancer</i>	77
7. <i>Traitement des rechutes</i>	78
V. CONCLUSION	79
REFERENCES	81
ACRONYMES ET ABREVIATIONS	92
ANNEXE	93

Résumé

Introduction : Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. La radiothérapie avec ou sans hormonothérapie et la chirurgie, sont les traitements de référence des stades localisés ou localement avancés. L'objectif de ce travail rétrospectif était de rendre compte de la survie et de la toxicité à 10 ans d'une série consécutive de 669 patients porteurs de cancer de la prostate de stade localisé et localement avancé, traités par irradiation externe au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes dans la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie (Pr M. Bolla, Pr J. Balosso), en collaboration avec la Clinique Universitaire d'Urologie (Pr J-J. Rambeaud, Pr J.L. Descotes).

Matériel et méthodes : La classification TNM (2009) et la classification de d'Amico ont permis de dénombrer 139 patients porteurs d'un cancer localisé à faible risque (FR), 240 patients avec cancer localisé à risque intermédiaire (RI), 164 patients porteurs d'un cancer localisé à haut-risque (HR), et 126 patients porteurs d'un cancer localement avancé (LA), dont 28 avec extension ganglionnaire pelvienne, tous pris en charge entre 2000 et 2015. La RT était conformationnelle 3D (RC3D) de 2000 à 2010, puis avec modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) au-delà. L'hormonothérapie adjuvante par agoniste de la LHRH était parfois prescrite dans les cancers à risque intermédiaire (RI) ; elle était systématique pour les cancers à haut-risque (HR) pour une durée de 3 ans, et de 5 ans en cas d'extension ganglionnaire régionale.

Résultats : Le recul médian était de 101 mois [7-210] et la moyenne d'âge de 72 ans [47-84]. La survie globale à 10 ans était de 74% pour les FR et RI, 77% pour les HR, et 69% pour les LA ($p < 0.05$). La survie spécifique à 10 ans était respectivement pour les FR, RI, HR et LA de 92%, 93%, 85% et 76% ($p < 0.05$), tandis que la survie sans récurrence clinique à 10 ans était respectivement pour ces groupes de 90%, 76%, 74% et 70% ($p < 0.05$). Les taux de toxicité tardive urinaire de grade 2-3 selon les critères CTCAE v4.03 étaient respectivement de 25.6% et 12.4% en RC3D contre 15.5% et 6.8% en RCMI. Les taux de toxicité digestive tardive de grade 2 - 3 étaient respectivement de 16.3% et 4.5% en RC3D contre 9.3% et 0% en RCMI.

Conclusion : Les taux de survie globale et spécifique à 10 ans de la cohorte de 669 patients traités par irradiation externe pour cancers localisés ou localement avancés de la prostate sont relativement élevés, respectivement de 73.11% ($p = 0.02$; IC95% : 68.85 - 76.89) et 87.52% ($p = 0.02$; IC95% : 83.58 - 90.57). L'approche pluridisciplinaire, la rigueur de la classification et des indications, le partenariat étroit avec la recherche clinique, ainsi que l'association radio-hormonothérapie de longue durée et l'irradiation ganglionnaire pelvienne systématique dans les cancers localement avancés ont joué un rôle certain. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'image réduit la toxicité tardive et permet l'escalade de dose. L'optimisation technologique et l'évolution des manipulations hormonales devraient concourir à une amélioration à long terme des résultats, avec poursuite d'une collaboration pluridisciplinaire privilégiée avec l'équipe d'Urologie du CHUGA.

Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude était d'étudier sur une période homogène, les résultats de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA) dans les cancers localisés et localement avancés de la prostate, traités par radiothérapie externe (RT) avec ou sans hormonothérapie (HT). Les indications étaient basées sur les recommandations thérapeutiques de la réunion de concertation pluridisciplinaire d'Urologie, qui existe au CHU de Grenoble depuis 1976, indications le plus souvent liés aux recommandations scientifiques en vigueur et/ou aux essais randomisés de phase III. C'est dans cet esprit que 3 thèses ont été réalisées à la demande du Professeur Bolla : « *La radiothérapie transcutanée dans le cancer de la prostate au stade loco-régional : à propos d'une étude de 122 cas* » (JM.Chevalier) [1], « *L'irradiation externe pelvienne après prostatectomie radicale dans les stades pT3 N0 (UICC 1983) : résultats préliminaires* » (E.Mathonnet) [2] et « *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* » (C.Verry) [3]. Les objectifs principaux de notre étude étaient la survie globale (SG), la survie spécifique (SS), la survie sans récurrence biochimique (SSRB), la survie sans rechute loco-régionale et la survie sans rechute métastatique en fonction du stade localisé ou localement avancé. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact de la RT conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'imagerie (IGRT) par rapport à la RT conformationnelle 3D (RC3D), dans la SSRB, dans les toxicités urinaires (GU) et digestives (GI), et du point de vue dosimétrique, sans se méprendre sur la qualité de cette analyse étant donné les effectifs réduits et le recul insuffisant. Nous nous sommes également intéressés aux traitements des récurrences, à l'impact de l'HT chez les patients à risque intermédiaire, ainsi qu'à l'apparition de cancers métachrones pelviens. Nous souhaiterions au préalable faire un rappel sur l'épidémiologie, l'anatomie, le diagnostic, le bilan d'extension, la classification et la prise en charge thérapeutique.

I. Introduction

1. Épidémiologie

L'incidence du cancer de la prostate, standardisée sur la population mondiale, a fortement augmenté entre 1980 et 2005, passant de 25 à 127 cas pour 100 000 hommes années (HA), du fait du dépistage individuel par le dosage du taux de l'antigène spécifique de prostate (PSA). L'incidence a ensuite diminué pour atteindre 99 cas pour 100 000 HA en 2009 : après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents étaient diagnostiqués et la prudence s'est instaurée vis-à-vis du dépistage individuel par la prise de conscience d'un risque de surdiagnostic et de surtraitement [4].

La mortalité diminue régulièrement depuis 1990, avec un taux standardisé sur la population mondiale passant de 18.1 à 10.2 pour 100 000 HA entre 1990 et 2012, grâce à l'amélioration des traitements et à l'accès au dépistage permettant un diagnostic précoce (*figure 1*).

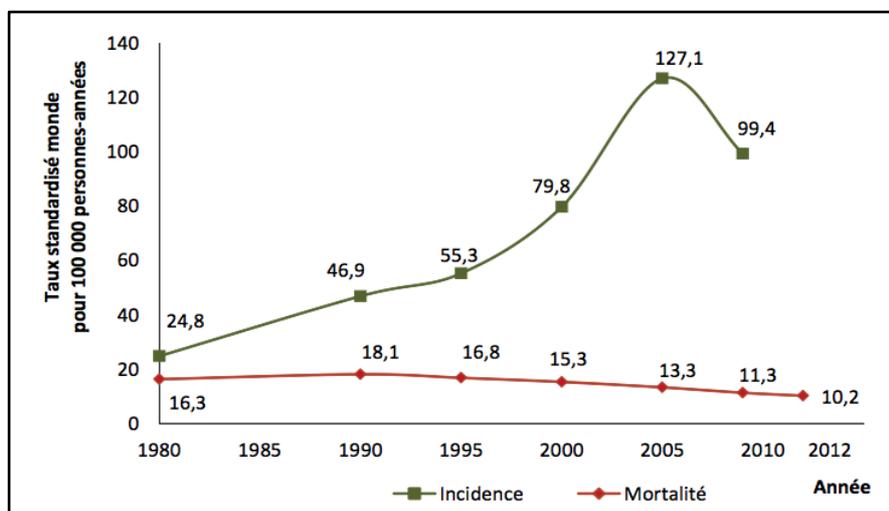


Fig. 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine - INCa 2016 [Source : http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=60, consultée 01/06/2018]

Selon les données de l'INCa de 2011, le cancer de la prostate reste en France le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 53 913 nouveaux cas par an. Il représente près de 26 % de

l'ensemble des cancers incidents masculins. Avec 8 713 décès estimés en 2015 (10.4 % des décès par cancers masculins), le cancer de la prostate se situe au 3^{ème} rang des décès par cancer chez l'homme. En 2015, près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus [5], et en 2012, l'âge médian du décès était de 83 ans [6].

Au niveau mondial en 2012, le cancer de la prostate est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme avec 1.1 million de nouveaux cas estimés, dont 70 % dans les régions les plus développées. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale varient de 4.5 (Asie) à 111.6 pour 100 000 HA (Océanie). Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale varie de 3 à 30 pour 100 000 HA environ.

Entre 2005 et 2010, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge, était de 93%. Elle variait de 65% chez les hommes de 85 ans et plus, à 98% chez ceux entre 55 et 64 ans. La survie nette à 15 ans variait entre 58% et 68% en fonction de l'âge pour les hommes âgés de moins de 75 ans diagnostiqués entre 1989 et 1998 [7]. D'après l'étude CONCORD-2 [8], les survies nettes à 5 ans standardisées sur l'âge des hommes diagnostiqués d'un cancer de la prostate entre 2005 et 2009 varient de 39,6% en Mongolie à 97.2 % aux États-Unis. En France, la survie nette est supérieure à 90%. Cette survie nette a augmenté entre les périodes 1995-1999 et 2005-2009 dans la plupart des pays.

2. Anatomie

La prostate est une glande en forme de cône aplati avec une base supérieure et un apex inférieur. Ses dimensions sont d'environ 3 cm de hauteur, 4 cm de large et 2 cm de profondeur chez un jeune adulte, ce qui équivalent à un volume de 20cc. Elle est située en région pelvienne sous péritonéale, sous la vessie, en avant du rectum, en arrière de la symphyse pubienne et entoure sur 3 à 4 cm la portion initiale de l'urètre (urètre prostatique). Tout autour de l'urètre, un ensemble de fibres musculaires sont regroupées au niveau du col

vésical et sous la prostate, formant le sphincter urinaire qui contrôle la continence urinaire. L'essentiel de la prostate est constitué de glandes et elle est entourée par une capsule fibro-élastique qui la sépare du reste des autres organes du pelvis (*figure 2*). L'intégrité de cette capsule influe sur le pronostic du cancer de la prostate.

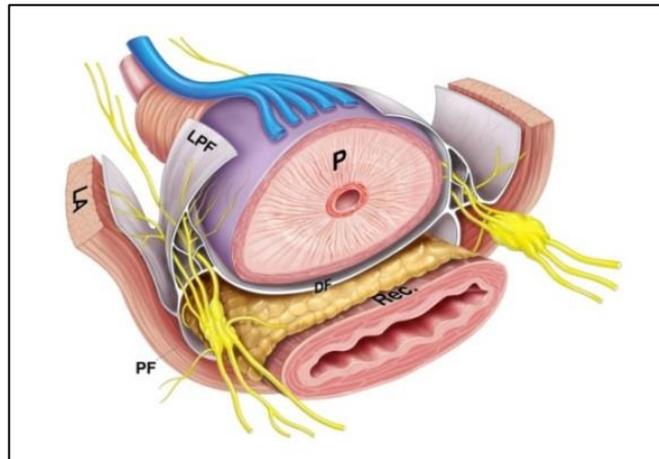


Fig. 2 : Prostate vue en coupe axiale (P : prostate ; Rec : rectum ; LPF, PF et DF : fascia péri prostatique, LA : muscle releveur de l'anus) [Source : <https://oncohemakey.com/perineal-prostatectomy>, consultée 01/06/2018]

La prostate est constituée à 75% de cellules glandulaires sécrétant le liquide séminal, à 25% de cellules musculaires réglant l'éjaculation et indirectement le jet urinaire, ainsi que de cellules fibreuses qui maintiennent la structure de la glande. Elle se divise en 3 zones principales selon Mac Neal (*figure 3*) :

- Une zone périphérique : région de la prostate la plus proche du rectum, facilement palpable au cours d'un toucher rectal (TR) et constituant la plus grande zone de la prostate. Environ 70 % des cancers de la prostate surviennent dans cette zone.
- Une zone transitionnelle : zone située au milieu de la prostate en avant des zones périphérique et centrale. Elle entoure l'urètre et représente environ 5 % de la prostate jusqu'à l'âge de 40 ans. Avec le vieillissement et notamment chez la majorité des hommes de plus de 70 ans, cette zone augmente en taille pour devenir la plus grosse partie de la

prostate. Ce processus est en lien avec un adénome ou une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), ce qui a pour effet de repousser la zone périphérique vers le rectum. Environ 5% de cancers de la prostate ont pour origine cette zone et ne sont pas palpables au TR.

- Une zone centrale : partie de la prostate située à la base et entourant les canaux éjaculateurs. Elle représente 20% de la prostate et 25 % des cancers de la prostate y prennent naissance.

Par ailleurs, la prostate est formée d'un lobe prostatique antérieur, de 2 lobes latéraux, et d'un lobe médian, aussi appelé lobe de Home. Sa face postérieure est parcourue par un sillon médian séparant les deux lobes latéraux, parfaitement palpable lors d'un toucher rectal (TR). Le sphincter lisse se situe au niveau du col vésical et le sphincter strié (seul accessible à la commande volontaire) se situe en aval, sur l'urètre, juste sous elle. Il existe deux vésicules séminales en arrière de la prostate et en dehors des canaux déférents. Elles présentent une surface bosselée et irrégulière, mesurent 4 à 6 cm de long et sécrètent le plasma séminal.

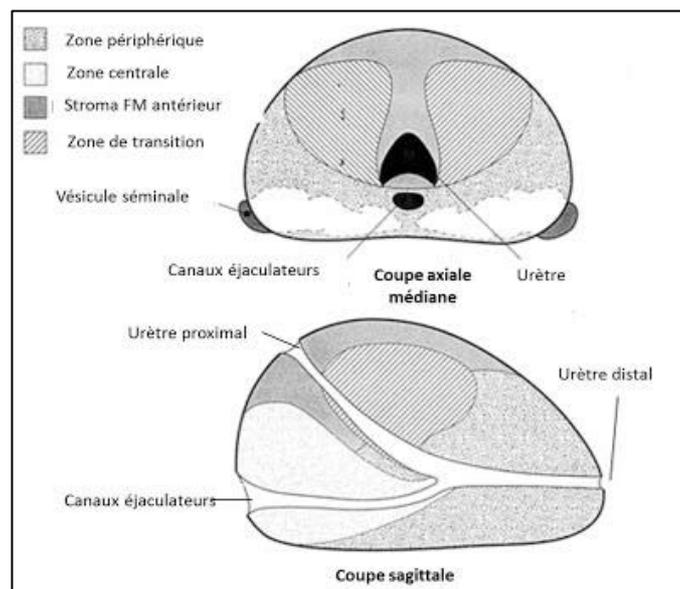


Fig. 3 : Segmentation des différentes zones de la prostate (coupe axiale et sagittale) [Source : <http://www.urologywaikato.co.nz/prostate/cancer>, consultée 01/06/2018]

Les deux canaux déférents naissent de la queue de l'épididyme et se terminent à l'abouchement des vésicules séminales pour donner naissance aux canaux éjaculateurs qui sont compris dans la prostate. C'est au milieu de la prostate que ces canaux éjaculateurs vont s'aboucher dans l'urètre (carrefour uro-génital).

3. Facteurs de risque et évolution

A. Facteurs de risque

- L'âge : 50% des hommes de plus de 80 ans sont atteints d'un cancer de la prostate.
- Susceptibilité génétique : une forme familiale de la maladie est suspectée lorsqu'au moins trois cas ont été diagnostiqués chez le père et/ou les frères d'une même famille. On considère que 5 à 10 % des cas de cancers de la prostate diagnostiqués en France sont d'origine héréditaire. Certaines mutations de gènes prédisposeraient à ce type de cancer telles que la mutation du gène BRCA2 [9].
- Environnement : l'alimentation aurait un rôle potentiel (augmentation du risque avec une consommation excessive en viande rouge ou en graisses animales ou une alimentation insuffisante en fruits et légumes) [10]. Certains environnements professionnels comme celui de l'agriculture semblent exposer les hommes à un sur-risque de cancer de la prostate : des polluants chimiques comme les pesticides, le cadmium, les hydrocarbures polycycliques aromatiques pourraient ainsi être impliqués, mais ces données demandent encore à être confirmées.
- Origine ethnique : les hommes de descendance africaine sont plus à risque que les caucasiens, étant eux même plus à risque que les asiatiques. Au sein de la population française, l'incidence de la maladie apparaît ainsi plus élevée chez les personnes d'origine

antillaise. L'incidence clinique au Japon est parmi les plus faibles au monde. L'incidence augmente de façon significative chez les asiatiques immigrés aux États Unis, et ceci est en lien avec les changements environnementaux [11].

- Tabagisme : il n'y a pas de certitude quant à l'influence du tabagisme sur l'incidence du cancer de la prostate. En revanche, une étude de 2011 montre que les fumeurs atteints d'un cancer de la prostate ont un taux de mortalité plus élevé [12].

B. Évolution

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant lié à la production androgénique dont la source est à 90% d'origine testiculaire et à 10% d'origine surrénalienne. L'androgène biologiquement actif sur la prostate est la dihydrotestostérone (DHT) qui provient de la conversion de la testostérone sous l'effet de la 5 alpha-réductase. L'évolution la plus fréquente correspond à un petit volume tumoral prostatique localisé, et selon le degré d'agressivité du cancer, il peut être suivi de l'apparition de métastases à distance après plusieurs années d'évolution selon l'agressivité du cancer. Plus rarement, il peut y avoir une progression locorégionale avec un gros volume tumoral pelvien puis l'apparition de métastases à distance tardives.

Du fait de l'anatomie prostatique, le franchissement capsulaire est plus précoce pour les cancers de la zone périphérique de petit volume que pour des cancers de plus gros volume développés au centre de la glande au niveau de la zone de transition. Il existe plusieurs points faibles de la glande à risque d'extension extra prostatique. Ils sont représentés par les points de pénétration des pédicules vasculaires au niveau de la base et de l'apex prostatique, de même que le long des canaux éjaculateurs en direction des vésicules séminales.

L'extension régionale peut se faire vers la base de la vessie avec l'envahissement du col vésical qui est responsable de dysurie ou de rétention urinaire. L'envahissement rare du trigone, peut aboutir à une compression des méats urétéraux avec urétérohydronéphrose sus-jacente uni ou bilatérale. L'aponévrose de Denonvilliers située en arrière de la prostate, protège naturellement le rectum de l'envahissement tumoral. Cependant, la masse tumorale peut dans certains cas comprimer le rectum. Si ce type d'atteinte est rare, les extensions ganglionnaires et métastatiques à distance sont beaucoup plus fréquentes.

Les premiers relais ganglionnaires envahis sont les ganglions obturateurs et sacrés, puis iliaques, latéro-aortiques, et enfin latéro-caves. En cas d'atteinte ganglionnaire, il peut y avoir une compression vasculaire responsable d'un œdème asymétrique d'un membre inférieur, d'une thrombophlébite, ou bien d'une urétérohydronéphrose par compression urétérale. Le cancer de la prostate peut aussi envahir l'os car il est ostéophile. Les métastases sont généralement ostéocondensantes. En cas d'atteinte vertébrale, il peut y avoir des troubles neurologiques par compression médullaire. En cas d'envahissement de la moelle osseuse, une baisse des lignées sanguines est possible. Les autres types de métastases sont très rares.

4. Diagnostic

A. Diagnostic clinique

La présence de symptômes tels que l'apparition de troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, une hématurie, une altération de l'état général, des douleurs osseuses ou des signes neurologiques doit faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Mais le diagnostic est généralement porté au stade localisé sans symptôme lié au cancer. La découverte peut-être éventuellement fortuite dans le cadre du bilan d'une hypertrophie bénigne de prostate (HBP) chez un patient consultant pour des troubles mictionnels. Cinq à 10

% des résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) pour une HBP ont un cancer révélé par l'examen anatomopathologique des copeaux de la résection.

L'examen clinique avec toucher rectal (TR), quel que soit le taux de PSA, estime le volume prostatique, et recherche une asymétrie des contours ou de consistance, un nodule dur, irrégulier, non douloureux et/ou un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage. Toute anomalie perçue fait discuter selon le contexte une indication de biopsies de prostate. La valeur prédictive positive (VPP) d'un TR anormal avec un PSA dosé à 2ng/ml est de 5 à 30% selon les séries [13]. En revanche, un TR normal n'exclut pas une atteinte prostatique.

B. Diagnostic biologique

a. PSA

Le PSA est une protéine produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétrales. Il participe à la liquéfaction du sperme, et n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Sa découverte au début des années 1990 a modifié la prise en charge du cancer de la prostate, contribuant largement à son diagnostic précoce. Mais la réalisation de biopsies pour un PSA total compris entre 2 et 10 ng/mL expose à un taux de biopsies négatives non négligeables, variant de 49 à 75% selon les études, avec des risques de complications [14]. Le taux peut être augmenté en cas d'examen urologique, d'HBP, d'inflammation ou d'infection de la prostate ou peut être diminué en cas de traitement par Finastéride [15]. La valeur normale du taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 %. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés [16]. Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire

discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées, en tenant compte du volume, des symptômes et de l'âge du patient.

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total au volume prostatique ou au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate. La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/mL. Enfin, l'évolution du PSA dans le temps (cinétique, temps de doublement) est un élément qui rentre en compte dans le diagnostic. Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de la prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20% est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10% est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite. Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

b. Autres marqueurs

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire donne une probabilité de risque de cancer. Cela reste un examen coûteux mais son dosage a été reconnu par la FDA comme pouvant aider le praticien à guider son indication de biopsies. Son remboursement n'est pas encore d'actualité en France. Certaines études ont montré un intérêt dans le dosage du proPSA qui est une des formes du PSA libre et qui est directement lié à la présence du cancer de prostate. Le dosage d'une de ses isoformes, le -2proPSA, est deux fois plus spécifique que le pourcentage de PSA libre pour une sensibilité équivalente [17].

Le score « Prostate Health Index » (PHI) qui combine les 3 formes du PSA (PSA total, PSA libre, -2proPSA) est un marqueur prédictif du cancer de la prostate et serait corrélé au score de Gleason et aux modifications de grade en cas de surveillance active. Ce test est disponible mais non remboursé. Il semble performant pour un PSA total compris entre 1,6 et 8ng/mL selon le standard OMS, permettant de réduire ainsi de manière significative les indications de biopsies. Sa place dans les formes agressives reste encore à préciser [18].

L'avenir est probablement représenté par les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ou de l'ADN tumoral permettant de prédire un risque de cancer agressif. Ces outils sont encore en cours d'évaluation.

C. Biopsie et diagnostic anatomo-pathologique

a. Biopsies randomisées

Les biopsies sont généralement réalisées après découverte d'un taux de PSA élevé et/ou d'une anomalie au TR. Un contrôle préalable de l'absence d'infection urinaire par un examen cytobactériologique des urines (ECBU) et un relai par héparine en cas de traitement anticoagulant oral est indispensable. Les biopsies sont échoguidées et réalisées habituellement par voie transrectale (*figure 4*), sauf si le canal anal n'est pas accessible (sténose anale, amputation anorectale), justifiant alors des biopsies guidées au doigt par voie transpérinéale. Les biopsies sont généralement effectuées en ambulatoire après une anesthésie par bloc périprostatique à la lidocaïne à 1%. Environ 12 à 18 biopsies sont prélevées entre les deux lobes. La précision des biopsies échoguidées peut être améliorée grâce à la fusion d'images d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée préalablement et des images échographiques, comme cela est réalisé au CHUGA avec l'Urostation®, permettant de cibler les prélèvements. Les risques par voie transrectale et par ordre de fréquence sont une hémospemie (37.4%), une urétrorragie supérieure à 24h (14.5%), des rectorragies (2.2%),

une prostatite (1%), de la fièvre (0.8%), une épидidymite (0.7%), un sepsis (0.3%), une rétention aigue d'urine (0.2%) [19]. Ces risques augmentent avec le nombre de biopsies.

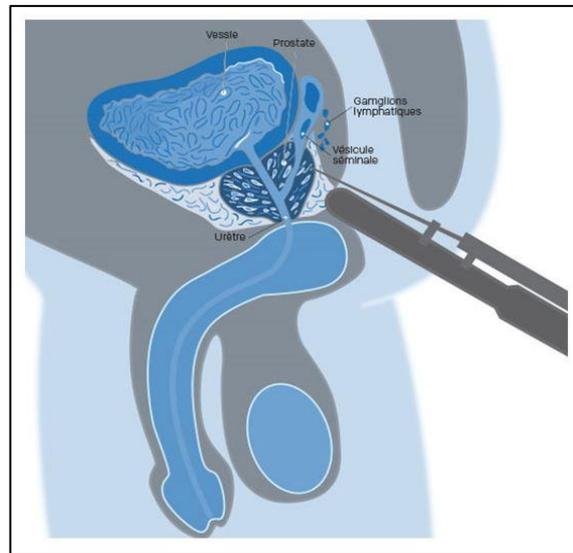


Fig. 4 : Biopsie écho guidée transrectale [Source : <http://www.union-urologues.com/pathologies/pathologies-masculines/cancer-de-la-prostate-chez-l-homme/>, consultée 01/06/2018]

b. Examen anatomo-pathologique

L'analyse histologique des biopsies va permettre de déterminer le nombre de « carottes » positives et le pourcentage d'atteinte pour chaque carotte. L'atteinte des cancers de la prostate est très fréquemment bilatérale (85%), y compris lorsque les biopsies sont positives seulement d'un côté. Le pathologiste va déterminer le type de cancer qui est dans 95% des cas, un adénocarcinome type acinaire, et exceptionnellement un carcinome neuroendocrine ou un sarcome. Il déterminera ensuite le score de Gleason lié à la différenciation tumorale (*figure 5*), introduit en 1966, puis modifié en 2005 par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) afin d'améliorer la valeur prédictive en supprimant des scores 1 et 2 de Gleason [20]. L'inconvénient de ce score est la faible reproductibilité entre différents anatomo-pathologistes, avec seulement 50% de concordance pour une lecture de biopsies et de nombreuses discordances entre l'analyse de biopsies et celles de la pièce de prostatectomie (17 à 36% de majoration du score) [21].

Le score 3 correspond à une différenciation médiane, avec un potentiel agressif faible et un phénotype proche des cellules saines. Le score 4 correspond à des cellules ayant beaucoup évolué et leur pourcentage par rapport à la lésion totale demeure un élément pronostique majeur du fait de leur potentiel agressif. Le score 4 est responsable de nombreuses discordances entre pathologistes et entre l'analyse des biopsies et de la pièce opératoire. Enfin, le score 5 correspond à des cellules totalement indifférenciées, sans glande résiduelle visible. Un score total de Gleason est calculé sur l'ensemble des biopsies par la somme du score de Gleason le plus représenté et celui le plus élevé. Ce score total est différent de celui calculé sur une pièce opératoire de prostatectomie, qui correspond aux deux grades les plus représentés avec un 3^{ème} contingent pour le score de Gleason le plus élevé (exemple « 3 + 4 TGP 5 »). Le potentiel métastatique pour un score total à 6 est très faible.

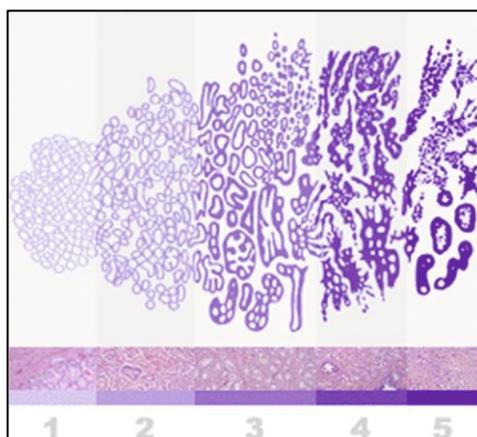


Fig. 5 : Aspect de glande prostatique selon sa différenciation (ancienne classification de Gleason avec des scores de 1 à 5) [Source : <http://www.prostate-cancer-radiotherapy.org.uk/glossary/Gleason%20Score.htm>, consultée 01/06/2018]

Un système de classification plus centré sur le patient a été proposé en 2013 par un groupe du Johns Hopkins Hospital. Il a été validé en 2014 par une grande étude multi centrique et par une conférence de consensus de l'ISUP. En 2016, il a été accepté par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le système AJCC TNM et l'ensemble des sociétés savantes (American College of Pathology, European Association of Urology, European Society for Radiotherapy and Oncology, and International Society of Geriatric Oncology) [22,23]. Le groupe ISUP 1

correspond à un score de Gleason $3 + 3 = 6$. Le groupe ISUP 2 correspond à un score de Gleason $3 + 4 = 7$. Le groupe ISUP 3 correspond à un score de Gleason $4 + 3 = 7$. Le groupe ISUP 4 correspond à un score de Gleason à 8 et le groupe ISUP 5 correspond à un score de Gleason à 9 et 10 [24]. Ces nouveaux groupes ont une valeur prédictive de survie sans récurrence après traitement local.

D'autres critères péjoratifs doivent être pris en compte : engainements périnerveux (EPN), et embolies vasculaires, associés à un plus haut risque de récurrence. La présence de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN) de haut grade signe la probabilité de l'existence d'un adénocarcinome invasif recommandant de nouvelles biopsies dans un délai de 3 mois [25].

5. Bilan complémentaire

A. Échographie transrectale

Elle permet de visualiser la prostate lors des biopsies, de la mise en place des grains d'iode radioactif (curiethérapie) ou des grains d'or intraprostatiques. Son utilisation peut être utile pour déterminer une zone suspecte et permettre d'augmenter le nombre de biopsies dans cette zone. Elle peut être fusionnée à l'IRM prostatique afin de mieux localiser la zone suspecte. C'est en revanche un mauvais examen pour l'évaluation de l'extension locale, car elle ne permet de visualiser que 2/3 des foyers cancéreux et 1/3 des effractions capsulaires mais l'élastographie permettrait d'améliorer sa sensibilité et sa spécificité [26].

B. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) ne permet pas une bonne visualisation de l'extension locale. L'appréciation de l'extension ganglionnaire est possible, mais limitée du fait de la faible corrélation entre la taille des ganglions et l'envahissement métastatique [27]. Elle permet cependant de détecter efficacement la présence de métastases viscérales. Chez les patients à risque intermédiaire ou élevé selon la classification de D'Amico, une imagerie d'évaluation

ganglionnaire est recommandée et sera réalisée en même temps que l'évaluation de l'extension locale par l'IRM. Une IRM corps entier est parfois réalisée à la place de la TDM.

C. Scintigraphie osseuse

Cet examen est considéré comme optionnel pour le groupe à faible risque selon la classification de D'Amico, mais reste la référence pour les autres groupes. La recherche des métastases osseuses est encore habituellement faite sur la scintigraphie osseuse planaire, dont la sensibilité varie de 46 à 70 % et la spécificité est faible puisque les seules zones de captation du ^{99m}Tc -methylene diphosphate (^{99m}Tc -MDP) ne peuvent être clairement définies comme des atteintes métastatiques. Aujourd'hui il est donc indispensable de compléter la scintigraphie planaire par une tomoscintigraphie couplée à un scanner basse dose (SPECT-CT) dont les sensibilités et spécificités sont supérieures à 90 %. Dans ces conditions, cet examen est suffisant pour la recherche de métastases osseuses, notamment lorsque le taux de PSA est élevé.

D. Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est dite multiparamétrique (IRM mp) lorsqu'elle est associée aux séquences anatomiques T1 T2 des séquences de perfusion et de diffusion. L'IRM mp permet de visualiser une lésion non palpable au TR, de préciser sa localisation, et d'évaluer son éventuelle extension extra capsulaire. Actuellement, elle est recommandée pour localiser un sextant suspect après une 1^{ère} série de biopsies négatives, mais également en complément des biopsies pour apprécier le volume et l'extension locale d'un cancer à risque intermédiaire ou à haut risque. Après biopsies, son interprétation peut être limitée par les saignements intra prostatiques. Les séquences de diffusion peuvent montrer une baisse du coefficient de diffusion (ADC) du fait des volumineux noyaux tumoraux, notamment pour des scores de Gleason élevés. Sur les séquences de perfusion (IRM dynamique), on peut voir une

augmentation des courbes de perfusion et du rapport entre tissu sain et tissu tumoral du fait du passage du Gadolinium dans les néo vaisseaux tumoraux. En spectroscopie, on peut visualiser une augmentation du pic de choline (métabolite nécessaire à la synthèse des phospholipides) du fait de la synthèse membranaire des cellules tumorales et une diminution du citrate. Quand le score de Gleason augmente, le rapport Choline/Citrate augmente également et la diffusion diminue. Le seuil de taille et de volume pour visualiser une lésion cancéreuse est respectivement de 5 mm ou 0.12 cc. Avec la combinaison IRM dynamique-diffusion, il est rapporté une sensibilité supérieure à 90 %, une spécificité de 80 à 90 % et une fiabilité d'au moins 85 % [28]. Quelle que soit la technique utilisée, la corrélation avec l'imagerie T2 est indispensable, notamment pour la détection des cancers de la zone de transition.

L'IRM est le seul examen morphologique qui peut détecter un envahissement extra prostatique sans avoir recours à des biopsies. La détection d'une extension extra capsulaire de plus de 1mm (stade pT3 étendu) est possible avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95 % et l'envahissement de la portion extra prostatique des vésicules séminales peut être détecté avec une sensibilité équivalente et une spécificité de 100 % [29]. L'IRM peut détecter une extension ganglionnaire, bien que sa sensibilité soit faible d'après la méta-analyse de Hovels et al., égale à 39% contre 42% pour le scanner. Leur spécificité dans cette situation est en revanche meilleure, équivalente à 82 % pour les deux techniques [27].

L'étude PROMIS [30] a montré une meilleure sensibilité et une meilleure valeur prédictive positive de l'IRM mp avant biopsie comparée aux biopsies écho guidées sans IRM préalable pour les cancers de taille significative. Il existe par ailleurs une bonne concordance IRM-histologie pour les scores de Gleason $4 + 3 = 7$ (groupe ISUP 3), mais la sensibilité est moindre que pour les scores $3 + 4 = 7$ (groupe ISUP 2) et encore moins pour les scores $3 + 3 = 6$ (groupe ISUP 1). Malgré son surcoût, l'IRM systématique avant biopsie permettrait d'éviter $\frac{1}{4}$ des biopsies et donc de traitement qui impactent négativement sur la vie des

patients. Dans l'étude de Von Leewen et al. qui intègre l'IRM à une classification initiale, il y a 2,6% de cancers de prostate significatifs non diagnostiqués, mais 28% de biopsies inutiles évitées [31].

La réalisation d'une IRM avant les biopsies permet donc de cibler les biopsies en zone tumorale avec une probabilité plus grande de détecter des lésions cancéreuses, mais également de cibler une zone avec un score de Gleason plus important. Selon l'étude récente de Carlow et al., cela accroît donc le nombre de cancers à haut risque diagnostiqué ($r = 0.90$, $P = 0.01$) et diminue le nombre de cancers à faible risque découvert ($r = -0.80$, $P = 0.04$) [32].

E. TEP-CT (Tomographie par émission de positons couplée au scanner)

a. 18-FDG

La TEP-CT au 18-fluorodéoxyglucose (18-FDG) n'est pas recommandée, car elle n'est utile que pour les scores de Gleason entre 8 et 10. Sa faible sensibilité est liée à la faible activité métabolique du glucose dans le cancer de la prostate et son élimination urinaire gênant l'interprétation pelvienne au niveau prostatique et ganglionnaire.

b. 18F-sodium fluoride (NAF)

La TEP-CT - NAF a montré une sensibilité et une spécificité plus élevée que la SPECT-CT au ^{99m}Tc -MDP dans la détection de métastases osseuses, avec des images de meilleure qualité. Mais cet agent reste peu disponible et son interprétation peut être délicate du fait de la captation du traceur par de nombreuses pathologies bénignes [33].

c. 18F-Choline et 11C-Choline

La choline radiomarquée fut le premier agent radiopharmaceutique capable de détecter des cellules tumorales du cancer de la prostate à la phase initiale de la maladie, ou en cas de récurrence. Les analogues de la choline marqués au carbone 11 (11C-Choline) ont l'avantage

d'avoir une faible excrétion urinaire permettant une exploration pelvienne, mais leur période de 21 minutes limite leur utilisation. La fluorocholine marquée au fluor 18 (18F-Choline) a une période plus élevée (110 minutes) et a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2010 (IASOcholine®), pour la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate. Son élimination urinaire prédominante et précoce impose des acquisitions dynamiques sur le pelvis pour visualiser les foyers pathologiques avant que n'apparaisse l'activité vésicale. Il existe une bonne corrélation entre la localisation tumorale intra prostatique de la choline et l'analyse de la pièce de prostatectomie lorsque la taille de la lésion primaire est supérieure à 5 mm [34,35]. Le SUV (standardized uptake value), qui représente l'intensité de la captation de la choline par rapport à l'activité injectée et le poids du patient, est indépendant du grade tumoral, du score de Gleason, et du taux de PSA initial. Mais certaines lésions bénignes peuvent présenter une captation modérée, responsable de faux positifs [36]. Il n'est donc pas recommandé de réaliser une TEP-choline en première intention pour le diagnostic initial.

La recherche de métastases ganglionnaires par la TEP-choline, avant traitement curatif chez les patients à haut risque selon la classification de d'Amico est en revanche recommandée. La sensibilité dans cette situation varie de 41.5 à 56 %, et dépend fortement de la taille ganglionnaire, avec un risque de faux négatif pour des tailles inférieures à 5 mm, tandis que la spécificité varie de 94 à 98.8% [37]. La TEP-choline permet également de détecter les métastases ostéo-médullaires infra-radiologiques avec une sensibilité supérieure à 90 - 95 % et une spécificité variant de 92 à 99 %. Elle peut être proposée pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire et/ou métastatique chez les patients à très haut risque avant traitement à visée curative [38,39]. Par ailleurs, pour la détection du site de rechute, lors de la récurrence biochimique, la TEP-choline présente une sensibilité de 91.8 % et une spécificité de 95.6 % et varie selon le taux de PSA dont le seuil est autour de 1 ng/mL [40]. Pour des

vélocités de PSA inférieures à 1 ng/mL par an, cet examen n'est contributif que dans 20 à 30 % des cas, mais des taux de PSA inférieurs à 1 ng/mL n'excluent pas de détecter une lésion en cas de temps de doublement du taux de PSA court. Le site de récurrence en TEP-choline est généralement unique pour des taux de PSA de l'ordre de 5 ng/mL et des vélocités inférieures à 2 ng/mL. Pour des taux de PSA supérieurs à 20 ng/mL et/ou des vélocités élevées, on retrouve habituellement une récurrence métastatique multiple [41,42].

d. 11C-PSMA ou 68Ga-PSMA

Le PSMA est un récepteur transmembranaire surexprimé dans le cancer de la prostate, mais n'est pas spécifique du cancer de prostate. Ce radio-pharmaceutique remplace peu à peu la Choline car il détecte plus précocement les lésions primaires ou secondaires. Son intérêt est démontré pour définir le stade des patients à haut risque et risque intermédiaire en récurrence. Il nécessite l'emploi d'un générateur ce qui limite pour l'instant son utilisation, mais des travaux de marquage entre le PSMA et le FDG sont en cours. Le SUV est corrélé à l'agressivité tumorale. Environ 25% des patients oligométastatiques en TEP-Choline deviennent multi métastatique en TEP-PSMA. La TEP-⁶⁸Ga-PSMA a des taux de détection respectifs de 50% et 68% pour des taux de PSA inférieurs à 0.5ng/ml et entre 0.5 et 2ng/ml. En dessous de 0.2ng/ml, le taux de détection est entre 40 et 60% [43]. Dans l'étude de Sterzing et al., cet examen modifiait le type de radiothérapie réalisée chez 51% des 57 patients inclus [44].

e. Autres agents ou techniques

D'autres radio-pharmaceutiques sont en cours de développement, tels que la Bombésine qui semble présenter un réel intérêt dans la surveillance active [45]. Par ailleurs, le développement des TEP couplées à une IRM montre une précision particulièrement élevée dans la détection des cancers de la prostate par rapport aux TEP-CT [46].

F. Lymphadénectomie

Le curage ganglionnaire représente le meilleur moyen de connaître le statut ganglionnaire du cancer de la prostate. Il est limité s'il concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral, ou étendu s'il associe en plus un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage étendu améliore la connaissance du statut ganglionnaire pour les patients à risques intermédiaire et élevé (doublement du nombre de ganglions prélevés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7% [47,48]. Il augmente en revanche le risque de complications qui se situe entre 2 et 51 % [49]. Il doit comporter au moins 10 ganglions [50,51]. L'influence du curage ganglionnaire sur les résultats carcinologiques reste discutée. Si l'existence de plus de deux adénopathies positives semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique donne lieu à des résultats contradictoires et reste encore à démontrer [52,53].

G. Bilan fonctionnel

La débitmétrie et les scores mictionnels doivent être réalisés dans le bilan pré-thérapeutique. Les scores IPSS (score international de symptômes prostatiques), QoL (qualité de vie) et IIEF (index international de la fonction érectile) sont généralement utilisés dans le bilan initial et lors du suivi. Le score EPIC (expanded prostate cancer index composite) semble relativement adapté pour évaluer l'ensemble des fonctions urinaires, digestives, sexuelles et hormonales du patient grâce à un auto questionnaire [54,55].

6. Classification

A. Stade TNM :

Cette classification proposée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'International Union for Cancer Control (IUCC) est obtenue par l'examen clinique et le bilan d'extension. La classification de 1997 a été actualisée en 2009 [56] puis en 2016 [57]. Avant 2009, les stades T2 étaient soit des stades T2a (atteinte d'un seul lobe prostatique), soit des stades T2b (atteinte des deux lobes). Après 2009, les T2c ont fait leur apparition remplaçant les anciens T2b et les anciens T2a se sont divisés en T2a (atteinte inférieure à 50% d'un seul lobe) et T2b (atteinte supérieure à 50% d'un seul lobe). La classification est d'abord clinique (cTx, cNx), et éventuellement pathologique en cas de prostatectomie et/ou curage ganglionnaire (pTx, pNx). Les stades T1a, b ou c (découverte du cancer sur copeaux de résection ou biopsie sans nodule palpable) et les stades T2a, b ou c sont dit localisés. Les stades T3a (extension extra capsulaire), T3b (envahissement d'une ou des VS), T4 (envahissement des organes voisins) et les stades Tx N1 sont dits localement avancés. La 8^{ème} classification AJCC tient compte du groupe grade en complément du score de Gleason.

B. Classification de D'Amico

La classification de D'Amico a été établie à partir d'une grande étude nord-américaine [58] et a établi 3 groupes pour les formes localisées du cancer de la prostate. Elle est définie selon le stade T de la classification TNM, le score de Gleason, et le taux de PSA. Les survies sans récurrence biologique (SSRB) à 10 ans du groupe à faible risque, du groupe à risque intermédiaire, et du groupe à haut risque sont d'après l'étude de 83%, 40% et 29% respectivement, quel que soit le type de traitement. Voici la définition de chaque groupe :

Cancer localisé à faible risque :

- Stade TNM : \leq T2a (et)
- Score de Gleason : \leq 6 (et)
- Valeur du PSA : \leq 10 ng/mL

On distingue dans ce groupe un sous-groupe à très faible risque s'il y a 1 à 3 biopsies positives sur moins de 3mm.

Cancer localisé à risque intermédiaire :

- Stade TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)
- Valeur du PSA : 10-20 ng/mL

On peut différencier au sein de ce groupe les risques intermédiaires « favorables » ne comportant qu'un seul des 3 critères, et les « défavorables » qui ont 2 ou 3 critères présents.

Cancer localisé à haut risque :

- Stade TNM : T2c (ou)
- Score de Gleason : \geq 8 (ou)
- Valeur du PSA : $>$ 20 ng/mL

Il est probable que le pronostic diffère selon le nombre de critères présents. Un patient avec un taux de PSA à 21 ng/ml, une lésion T2a et un groupe grade 1 (Gleason 3 + 3) n'aura probablement pas la même probabilité de survie qu'un patient avec une lésion T2c, un groupe grade 5 (score de Gleason à 9) et un PSA supérieur à 50 ng/ml.

C. Autres facteurs ou scores pronostics et prédictifs

La formule de Roach ($2/3 \text{ PSA} + (\text{Score de Gleason} - 6) \times 10$) est un outil fréquemment utilisé pour prédire le risque d'atteinte ganglionnaire dans le cancer de la prostate mais elle semble cependant surestimer ce risque [59]. Les tables de Partin, obtenues à partir de l'étude de nombreuses pièces de prostatectomie, permettent également d'estimer le risque d'invasion extra-prostatique et d'atteinte ganglionnaire [60]. Le nomogramme de Briganti prédit l'extension ganglionnaire chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate opérable, afin d'éviter un curage ganglionnaire si ce risque est inférieur à 5 %. Sa précision d'après les auteurs serait de 87.6% [61]. Le score de CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) proposé par l'université de Californie prédit le risque de récurrence biochimique et métastatique chez les patients qui vont subir une prostatectomie radicale [62].

7. Prise en charge thérapeutique

A. Cancer localisé à faible risque

En France, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2012, les options de traitement pour les tumeurs localisées à faible risque peuvent être un traitement par prostatectomie radicale (PR) associé à une éventuelle lymphadénectomie, une curiethérapie, une radiothérapie externe (RT), une surveillance active, et dans certaines situations chez des patients âgés et/ou avec comorbidités, une surveillance clinique [63].

L'étude PROTECT [64] a comparé la RT, la PR et la surveillance active chez plus de 2000 patients avec un cancer localisé de la prostate majoritairement à faible risque, dont 62% étaient randomisés. Cette étude n'a pas montré de différence en termes de survie spécifique (SS) ou de survie globale (SG) à 10 ans mais seulement une diminution du risque de récurrence métastatique de 50% dans les bras RT et PR comparés à la surveillance active. Cette étude n'a pas inclus la curiethérapie et le recueil des données était réalisé par des infirmières. Le

schéma de RT était de 74 Gy en 37 fractions, selon le standard en début d'inclusion. Les patients opérés avaient significativement plus de problème de continence que les patients irradiés, qui avaient de façon minimale, plus de toxicité digestive de type diarrhées. La qualité des érections était comparable entre les bras RT et chirurgie. Les patients en suivi actif avaient moins de toxicités que les 2 autres bras.

En France, les patients en surveillance active bénéficient de façon systématique d'une 2^{ème} série de biopsies prostatiques dans les 18 mois suivant la 1^{ère} série avec un réel intérêt de l'IRM en complément du suivi clinique et biologique. Le PSA est contrôlé tous les 3 à 6 mois. Les patients éligibles doivent être compliants et à faible risque avec peu d'envahissement des biopsies. Le risque potentiel de cette prise en charge est l'anxiété pour le patient de vivre avec un cancer non traité, et une sous-évaluation par les biopsies avec un risque d'évolution métastatique.

L'étude de Klotz et al. a montré les résultats à long terme de cette stratégie dans une cohorte prospective monocentrique de 993 patients avec un cancer de la prostate à faible risque et à risque intermédiaire « favorable ». Une intervention était proposée en cas de temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans, de progression du score de Gleason, ou de progression clinique. La survie spécifique actuarielle à 10 et 15 ans était de 98.1% et 94.3% respectivement. Parmi les 13 patients (1.3%) devenus métastatiques, 9 étaient toujours en vie en fin d'étude et 4 sont décédés d'autres causes que le cancer de la prostate. A 5, 10 et 15 ans, 75.7%, 63.5% et 55% des patients ne nécessitaient toujours pas de traitement. Le hazard ratio cumulé pour la mortalité de décès non lié à décès lié au cancer de la prostate était 9.2 : 1 [65].

B. Cancer localisé à risque intermédiaire

D'après les recommandations de l'HAS de 2012, les options de traitement sont un traitement immédiat par PR avec curage ganglionnaire, une RT avec escalade de dose et modulation

d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IG-RCMI), une RT sans escalade de dose mais avec hormonothérapie (HT) courte inférieure ou égale à 6 mois, ou exceptionnellement, une curiethérapie pour les patients « favorables » [63]. Une autre option pour certaines situations est l'abstention avec surveillance clinique. La RT délivre entre 76 et 80 Gy dans la prostate avec éventuellement une irradiation à plus faible dose d'une partie des vésicules séminales et des chaînes ganglionnaires pelviennes selon le risque estimé.

L'étude de phase III randomisée du RTOG 0126 a comparé chez 1532 patients porteurs d'un cancer de la prostate, majoritairement de risque intermédiaire, une RT à 79.2 Gy en 44 fractions versus une RT à 70.2 Gy en 39 fractions. Les premiers résultats n'ont pas montré d'amélioration de la SG, mais une amélioration de la SSRB, ce qui n'était pas l'objectif principal [66]. La SG à 5 et 10 ans était de 88 et 64% dans le bras 79.2 Gy et 88 et 65% dans le bras 70.2 Gy. Le taux de récurrence biochimique à 5 et 10 ans était de 24 et 30% dans le bras 79.2 Gy et 40 et 44% dans le bras 70.2 Gy. Le nombre de toxicité de grade > 1 était plus important dans le bras 79.2 Gy de façon significative.

L'étude 22991 de l'EORTC qui est un essai de phase III chez 819 patients, principalement à risque intermédiaire et haut risque localisé, comparant une RT-HT courte de 6 mois versus une RT seule, montre une différence significative en survie sans récurrence biochimique en faveur de la RT-HT avec un hazard ratio (HR) à 0.52 ainsi qu'en survie sans progression clinique avec un HR à 0.63 [67]. L'actualisation des données permettra d'apporter plus d'éléments de réponse concernant notamment la survie globale. En revanche, deux études rétrospectives récentes chez des patients à risque intermédiaire ne semblent pas montrer de bénéfice de l'HT de courte durée. La 1^{ère} chez plus de 18.000 patients n'a pas montré de différence en survie globale à 8 ans entre RT-HT avec escalade de dose et RT seule avec escalade de dose [68], du fait, d'après les auteurs, de la morbidité de l'HT, mais cette étude

n'incluait que des patients à risque intermédiaire « favorables » qui ne sont probablement pas les patients bénéficiant le plus de l'HT. L'autre étude chez 1.134 patients à risque intermédiaire n'a pas non plus mis en évidence de différence significative de survie globale entre RT-HT de courte durée ou RT seule avec différents régimes de dose et de fractionnements et différentes techniques de RT [69].

Enfin, l'étude du GETUG-AFU 14 a voulu comparer la survie sans progression clinique ou biologique à 5 ans chez les patients à risque intermédiaire une RT à 80 Gy avec 4 mois d'HT préalable et concomitante versus une RT seule à 80Gy. Les inclusions débutées en 2003 ont clôturé prématurément en 2010 avec seulement 377 patients du fait d'un trop faible recrutement. Le suivi médian était de 84 mois avec une probabilité de survie sans récurrence clinique ou biologique à 5 ans de 76% (RT seule) ou 84% (RT - HT) ($p = 0.02$). Il n'y a pas de différence pour l'instant en survie globale ou en toxicité de grade 3-4 entre les 2 groupes mais un suivi plus long sera nécessaire pour pouvoir l'évaluer [70].

C. Cancers à haut risque

Les cancers à haut risque incluent les cancers localisés de haut-risque et les cancers localement avancés. L'HAS recommande une RT avec une HT prolongée d'une durée de 2 à 3 ans, ou une PR avec curage ganglionnaire [63]. En cas de RT, un curage ganglionnaire peut être discuté selon les facteurs pronostics associés et l'impact thérapeutique attendu (adaptation de la durée de l'HT, et modification des volumes d'irradiation). En France, l'HT se fait généralement par analogues de la LHRH pendant 36 mois, alors qu'aux États-Unis, la durée est de 2 ans.

Le bénéfice de l'adjonction d'une HT de longue durée en association à une RT de 70 Gy chez des patients à haut-risque a été démontré par l'essai de phase III 22863 de l'EORTC chez 415 patients, avec un suivi médian de plus de 9 ans. La survie globale (SG) à 10 ans était

augmentée de 18% dans le groupe avec HT longue [71]. Une autre étude randomisée chez 1 205 patients suivis en moyenne pendant 8 ans pour un cancer de prostate localement avancé, a également montré, une amélioration significative de la SG, de la survie sans récurrence clinique et de la survie sans récurrence biochimique après RT-HT longue (plus ou moins définitive) ou orchidectomie versus RT seule, avec des schémas de dose entre 64 et 69 Gy en 35 à 39 séances [72]. L'essai EORTC 22961 de phase III, de non infériorité, qui a inclus 970 patients confirme ce bénéfice en SG chez les patients bénéficiant d'une HT de longue durée (3 ans) en association à une RC3D à la dose de 70 Gy en 35 fractions comparé à ceux recevant une HT de courte durée (6 mois) [73].

Les résultats de l'étude randomisée multicentrique de phase III RADAR, comparant 18 mois versus 6 mois d'HT en association à une RT de la prostate sont attendus, tout comme ceux de l'étude randomisée GETUG-AFU 24 qui compare en association à la RT, 6 à 24 mois d'HT dans les cancers de la prostate à haut risque avec 1 seul facteur pronostic péjoratif. D'autres essais sont en cours, tels que le GETUG 18 qui compare chez ces patients, la survie sans progression clinique ou biologique à 5 ans, entre une irradiation à 80 Gy versus 70 Gy en association à une HT. Enfin, l'étude GETUG 23 cherche actuellement à évaluer l'efficacité pour ces patients de l'association RT-HT et Cabazitaxel.

Pour l'irradiation des chaînes ganglionnaires pelviennes chez les patients N0, aucune étude n'a montré de bénéfice, sachant que tous les essais randomisés d'association RT-HT pour les patients à haut risque avaient pour standard l'irradiation ganglionnaire pelvienne. La limite supérieure des volumes peut varier remontant de préférence au bord inférieur de L4. De la même façon que pour l'évaluation du bénéfice à réaliser une lymphadénectomie lors de la PR, l'estimation du bénéfice potentiel de l'irradiation des aires ganglionnaires est faite selon la formule de Roach ou selon les tables de Partin. L'irradiation pelvienne est généralement

réalisée en cas de risque d'extension ganglionnaire supérieure à 15%, à la dose de 46 Gy, avec 5 fractions de 2 Gy par semaine.

Une étude Américaine rétrospective récente, chez 42 765 patients à haut risque, n'a pas montré de différence statistique de survie entre la PR et la RT avec curiethérapie avec ou sans HT associée. En revanche, la RT avec HT était associée à une plus grande mortalité par rapport aux 2 autres techniques de traitement (HR 1.53). Cependant, de nombreuses informations sont manquantes, telles que les techniques de traitement ou les durées des HT associées [74].

D. Cancers avec atteinte ganglionnaire : cN1 et/ou pN1

D'après l'HAS, le traitement de ces patients consiste en une HT. Une RT pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée [63]. Chez les patients cN1, l'extension ganglionnaire clinique est déterminée par imagerie, ce qui peut favoriser la présence de faux positifs, comparativement aux patients pN1, où la preuve histologique a été obtenue. Il n'existe aucune étude randomisée de phase III ayant prouvé la place de la RT chez ces patients. Néanmoins, plusieurs arguments sont en faveur d'une RT comme le suggère l'HAS.

Plusieurs travaux ont montré que l'irradiation de la prostate et des ganglions envahis amenait un bénéfice significatif sur la survie de l'ordre de 10 % à 10 ans et de 20% à 5 ans [75,76]. Les résultats de l'étude STAMPEDE (Systemic Therapy on Advance or Metastatic Prostate Cancer) [77] confirment ce bénéfice à 5 ans chez les patients avec métastases ganglionnaires (74 Gy /prostate et 46-50 Gy/pelvis). Par ailleurs, la RCMi apporte peu de toxicité en cas d'irradiation pelvienne associée [78,79]. Chez les patients pN1, l'HT est reconnue comme traitement standard, avec un bénéfice très net et durable en termes de survie spécifique pour des durées de 5 ans [80,81]. Les études réalisées à partir de la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) ne retrouvent pas de bénéfice de la RT sur la

survie [82,83], mais d'autres données rétrospectives semblaient montrer un bénéfice de la RT-HT vs HT seule [84]. Il est admis d'après ces données que, pour les cancers pT3a de faible score de Gleason, la chirurgie suivie d'une HT peut être suffisante. De plus, pour les patients avec une atteinte ganglionnaire majeure, la contrôle de la dissémination métastatique doit être privilégié. Chez les patients classés pT3b/pT4, de score de Gleason > 7, avec marges positives et/ou un nombre faible de ganglions positifs, la RT est en mesure d'apporter un bénéfice [85,86].

E. Chirurgie

La prostatectomie radicale (PR) est l'un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les comorbidités, est supérieure ou égale à 10 ans, avec une limite d'âge habituellement retenue de 70-75 ans. La PR est associée à l'exérèse bilatérale des VS. La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être unilatérale ou bilatérale et elle constitue un facteur indépendant de récupération des érections. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extracapsulaire. Les voies d'abord sont : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extra-péritonéale, robot assistée ou non. Aucune des voies d'abord ne semble montrer de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou sur le plan fonctionnel [87]. Néanmoins, le nombre de chirurgie robot assistée augmente progressivement avec la courbe d'apprentissage nécessaire dans l'ensemble des pays en possession de cette technique [88].

Chez les patients à faible risque, le taux de contrôle local après PR est de 80 à 85% avec jusqu'à 20% incontinence à 12 mois et 75% de dysérections. L'étude PIVOT, actualisée en 2017, n'a pas montré de différence significative de la mortalité liée au cancer de prostate ou d'autre cause après PR par rapport à une surveillance active chez 731 vétérans avec un cancer

localisé de la prostate en termes de décès lié au cancer, et ceci qu'elle que soit la cause [89, 90]. La chirurgie est également proposée chez les patients du groupe à risque intermédiaire, principalement « favorables » et peut-être associée à un traitement adjuvant (RT avec ou sans HT) en cas de critères péjoratifs. Le curage ganglionnaire est généralement réalisé afin de vérifier l'extension ganglionnaire de la maladie, sans qu'il n'y ait d'impact en termes de contrôle local ou loco-régional ou en survie globale. Celui-ci pourra alors guider l'introduction ou non d'un traitement adjuvant pour les atteintes ganglionnaires majeures. Chez les hauts risques, certains patients se voient également proposés une chirurgie avec curage dans le cadre d'un traitement multimodal avec généralement une RT adjuvante.

Les taux de continence urinaire après PR sont variables compris entre 48% et 93,7 % à un an. La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses ne semble pas améliorer ces résultats. Les plaies rectales surviennent dans moins de 4 % des cas et les fistules vésico-rectales sont rares. Le saignement peropératoire moyen est variable, compris entre 200 ml et 1,6 litre. L'incidence des dysfonctions érectiles après PR est très variable. La préservation vasculo-nerveuse permet une meilleure fonction érectile postopératoire [91]. Le risque de sténose de l'anastomose vésico-urétrale après PR est d'environ 10 %. Une étude poolée à partir de 6 études sur la qualité de vie après PR ou RT pour 4423 patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate a montré que les patients opérés avaient de façon significative un score urinaire et sexuel plus faible comparé à la RT avec une différence moyenne standardisée de -0.59 et -0.58 respectivement. En revanche, le score digestif était plus faible après RT avec une différence moyenne standardisée de 0.42 [92].

Plusieurs essais prospectifs randomisés ont été réalisés pour évaluer le bénéfice de la RT adjuvante après PR pour des cancers localement évolués ou pour des marges chirurgicales R1, du fait des taux importants de récurrence. L'étude du SWOG 8794 [93] et l'essai EORTC 22

911 [94] ont retrouvé dans cette population une amélioration de la survie sans progression (SSP) clinique ou biologique d'environ 20 % avec une RT adjuvante versus PR seule. La réactualisation de l'étude du SWOG 8794 a même montré une amélioration significative à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37) [95]. L'étude de l'ARO 96-02 a retrouvé ces mêmes données [96]. Cette étude a surtout constaté en analyse de sous-groupes que le bénéfice en SSP n'est en fait retrouvé que pour les marges chirurgicales non saines avec un hazard ratio à 0.41 versus 0.95 en cas de marges saines. Par ailleurs, les résultats de l'étude du GETUG-AFU 16 ont montré que l'ajout d'une HT de courte durée à la RT de rattrapage était bénéfique chez les patients après PR présentant une élévation du PSA alors que le PSA post opératoire était indétectable [97]. Pour les patients avec un PSA détectable après PR, l'étude du GETUG-AFU 22 est en cours pour évaluer dans le cadre d'une phase II multicentrique, le bénéfice d'une RT-HT de courte durée versus une RT seule dans le traitement de rattrapage. Au total, la RT adjuvante immédiate peut être proposée en cas de cancer au moins pT3 et surtout en cas de marges chirurgicales envahies. Le bénéfice par rapport à une RT différée à la récurrence biologique est encore débattu et une réponse devrait être obtenue après les résultats de l'essai du GETUG 17 qui concerne la population pT3 avec des berges envahies et un PSA < 0.1. D'autres études telles que l'AFU-GETUG 20, qui est une étude de phase III randomisée évalue le bénéfice d'une HT pendant 2 ans après PR chez des patients à haut risque de récurrence. Une autre étude randomisée de phase III du GETUG-AFU (23) évalue le Cabazitaxel et la RT pelvienne chez des patients avec un cancer de la prostate localisé et des facteurs de très haut risque de rechute.

F. Radiothérapie

Tout comme la chirurgie, la RT constitue un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate. Utilisée à visée curative, elle intervient soit seule soit après une PR. La technique a considérablement évolué au fil des ans en passant d'une RT en 2 dimensions (2D)

utilisant des sources de Cobalt 60 et des caches plombés, à une RT tridimensionnelle (3D) sur des accélérateurs linéaires avec par la suite des collimateur multi-lames (MLC). La RT conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue dans de nombreuses situations, dont la RT du cancer de la prostate, un standard. Celle-ci est notamment devenue possible grâce à la RT guidée par l'image (IGRT), permettant un repositionnement plus précis.

Actuellement, la RT doit être selon l'HAS, conformationnelle, tridimensionnelle avec ou sans modulation d'intensité (RCMI ou RCMI). La RCMI permet une augmentation de dose sur la prostate tout en protégeant les tissus environnants. Elle est donc validée dans le rapport de l'HAS de 2006, pour les tumeurs de la prostate sous réserve d'une IGRT [98].

a. Escalade de dose

Malgré les avancées technologiques majeures des dernières années, aucune étude de phase III n'a permis de montrer une amélioration de la survie globale avec une escalade de dose en RT moderne. Plusieurs résultats d'études convergent vers une amélioration de la survie spécifique et la survie globale quand une HT courte est combinée à la RT (niveau I). On peut citer entre autres l'étude de Dearnaley et al. qui avait montré un bénéfice en SSRB à 5 ans chez 843 patients, à monter la dose à 74 Gy versus moins de 64 Gy (71% vs 60%) [99]. L'étude de l'AFU GETUG 06 confirmait le bénéfice de l'escalade de dose à 80 Gy versus 70 Gy chez 306 patients du groupe à risque intermédiaire selon la classification de D'Amico, avec une SSRB à 5 ans de 76% versus 68% respectivement. Cette étude montrait par ailleurs qu'une majoration de la dose aux volumes cibles entraînait une majoration de la dose aux OAR en RC3D, mais pas en RCMI, avec donc à priori une augmentation du contrôle local sans majoration de la toxicité tardive en RCMI [100]. L'étude de Kuban et al. a également montré un bénéfice à augmenter la dose à 78 Gy versus 70 Gy chez 301 patients porteurs de cancers

localisés pour la plupart, avec une SSRB à 5 ans de 85% versus 78% respectivement, et de 73% versus 50% respectivement à 10 ans. Cette escalade de dose à 78 Gy s'accompagnait d'une surtoxicité rectale tardive significative avec 26% de toxicité rectale de grade ≥ 2 versus 13% dans le groupe à 70 Gy ($p = 0.013$). Il existait également une augmentation des toxicités urinaires de grade ≥ 2 avec 13% de toxicité urinaire de grade ≥ 2 à 78 Gy versus 8% à 70 Gy, mais de façon non significative ($p = 0.7$) [101]. Pour les HT de longue durée, le niveau de preuve reste de III. Chez les patients à haut risque et localement avancés, avec ou sans atteinte ganglionnaire, Zapatero A et al. ont récemment montré chez 355 patients, dans l'étude randomisée multicentrique de phase III DART01/05, une meilleure SSRB et SG à 5 ans de l'association RT et HT de 2 ans versus 4 mois, sans majoration des toxicités tardives [102]. Dans cette étude, les doses utilisées de RT étaient comprises entre 76 et 82 Gy, ce qui est plus élevé que les doses habituellement utilisées en association à une HT que l'on peut retrouver dans les études du RTOG et de l'EORTC. Il semble donc possible de réaliser une escalade de dose avec une HT associée, sans majoration des toxicités.

b. Hypofractionnement

Actuellement, de nombreux essais étudient le bénéfice de l'hypofractionnement modéré (2 à 4 Gy par fraction) en RT. Cela pourrait permettre d'améliorer le contrôle local avec une meilleure efficacité biologique selon le rapport α/β du cancer de la prostate (entre 1,5 et 4) [103], et apporterait tous les avantages de l'hypofractionnement, On peut ainsi citer la réduction du nombre total de séances et du cout des traitements, la libération des capacités de traitements dans les centres, une amélioration de la qualité de vie des patients en l'absence de majoration de la toxicité notamment rectale. Le schéma qui semble ressortir de la majorité des essais est 60 Gy en 20 fractions.

L'étude du RTOG 0415 chez 1 092 patients à faible risque montre que le schéma hypofractionné de 70 Gy en 28 fractions de 2.5 Gy (BED 77 Gy) est non inférieur au schéma 73.8 Gy en 41 fractions de 1.8 Gy (BED 70.8 Gy). Il semble cependant y avoir plus de toxicité rectale aigue de grade 2 et plus à long terme (18% versus 11.4% respectivement). L'utilisation systématique d'un spacer rectal (injection de gel ou d'acide hyaluronique, pose de ballonnet) pourrait permettre de proposer ce schéma en routine chez des patients sélectionnés [104].

L'étude de phase III multicentrique CHHiP chez 2100 patients atteints de cancers localisés de la prostate ou localement avancé cT3a, semble tout à fait rassurante en termes de toxicité digestive à 24 mois avec des schémas hypofractionnés de 60 Gy en 20 fractions et 57 Gy en 17 fractions en technique de boost intégré comparés au schéma de 74 Gy en 37 fractions. Les résultats de survie sont attendus et devraient permettre à l'hypofractionnement de devenir un standard, si ces derniers ne sont pas inférieurs au fractionnement standard. Les résultats préliminaires semblent en tout cas rassurants sur l'efficacité de ces schémas [105].

L'essai PROFIT est également une étude de phase III randomisée de non-infériorité comparant en RCMi ou RC3D les schémas 78 Gy en 39 fractions versus 60 Gy en 20 fractions sans HT associée chez les patients porteur d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire. La SSRB à 5 ans pour les 2 bras était équivalente pour les 2 bras, à 85%, avec un suivi médian de 6 ans. Dans le bras hypofractionné, la toxicité rectale aigue semble augmenter, à l'inverse de la toxicité rectale tardive de grade 2 qui semble diminuer avec 3.2% versus 9.4% pour le schéma normofractionné [106].

L'étude de supériorité multicentrique de phase III HYPRO comparait les schémas 78 Gy en 39 fractions versus 64.6 Gy en 17 fractions de 3.4 Gy (BED 82 Gy) chez 804 patients avec un cancer de prostate de risque intermédiaire et haut risque. Avec un suivi médian de 5 ans, la

survie sans récurrence était de 80.5% dans le schéma hypofractionné versus 77.1% dans le schéma standard. Les auteurs ont donc conclu à une absence de supériorité et ne recommandent pas pour le moment ce schéma comme nouveau standard de traitement [107].

c. Radiothérapie en condition stéréotaxique

D'autres auteurs se sont intéressés à la réalisation d'une irradiation hypofractionnée par RT stéréotaxique (SRT) en monothérapie, ou pour la réalisation du boost dans la prostate en association à la RT conventionnelle. L'ASTRO considère d'ailleurs depuis 2013 que ce type de traitement est une alternative possible pour des patients sélectionnés avec des cancers de prostate à risque faible ou intermédiaire.

Une étude regroupant 1110 patients (59% FR, 30% RI, 11% HR) a évalué le bénéfice d'une SRT par Cyberknife, avec une dose médiane de 36.25 Gy en 4-5 fractions. Avec un suivi médian de 3 ans, les résultats montrent de façon significative une SSRB de 93% pour l'ensemble de la population étudiée, et une SSRB de 95%, 83% et 78% pour les scores de Gleason ≤ 6 , 7 et ≥ 8 , respectivement. Les auteurs concluent que les taux de SSRB permettent de considérer ce type de traitement comme une alternative pour ces patients sélectionnés [108]. Plusieurs présentations orales lors de la conférence annuelle de l'ESTRO de 2018 sur la SRT dans le cancer de prostate semblent aller dans ce sens. Concernant le bénéfice d'un boost en SRT, les résultats préliminaires de l'essai de phase II CKNO-PRO évaluant la toxicité et la réponse tumorale après réalisation du boost en SRT après une RT de 46 Gy en RCM ou RC3D chez 76 patients de risque intermédiaire semblent prometteurs. En effet, on ne note pas pour le moment d'augmentation de la toxicité GU ou GI et le contrôle tumoral est excellent [109]. Ces résultats doivent être confirmés avec plus de recul.

d. Effets secondaires de la radiothérapie

Les toxicités aiguës et tardives de la RT sont variables selon les techniques, la dose et le fractionnement. Les données pour les traitements normofractionnés en RC3D et RCMI sont traitées dans la discussion. Selon le guide HAS de 2012 [63] qui se base principalement sur les données de la RT en RC3D, les effets secondaires possibles de l'irradiation sont :

- Toxicité aiguë :
 - Troubles rectaux inflammatoires (selles glaireuses et fractionnées avec ténésmes et anite, poussée hémorroïdaire) qui sont le plus souvent transitoires. Ils peuvent être modérés par un régime sans résidus élargi ou strict et sans irritants (épices). Une prescription d'un antispasmodique, d'un antisécrétoires, d'un pansement colique ou de mousse rectale à base d'hydrocortisone peut améliorer ces symptômes.
 - Pollakiurie, impériosité mictionnelle, dysurie, qui sont le plus souvent régressives après la RT, mais peuvent nécessiter une prise en charge symptomatique.

- Toxicité tardive :
 - Rectite (5 à 6 %) se manifestant par des diarrhées, des émissions de glaires et/ou des rectorragies. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour éliminer une autre cause. Elle est habituellement traitée par un régime sans résidu et des antisécrétoires. En cas de symptômes invalidants, une coagulation endoscopique au plasma argon peut être indiquée.
 - Cystite radique, pouvant se manifester notamment par des dysuries, des pollakiuries, et éventuellement des hématuries. Elle nécessite une cystoscopie pour éliminer une autre cause (polype hémorragique) et un traitement adapté allant des

traitements locaux à l'oxygénothérapie hyperbare ou à l'électrocoagulation endoscopique.

- Incontinence urinaire, dont le traitement dépend de la sévérité et de l'intégrité du sphincter, et peut aller jusqu'à une intervention chirurgicale.
- Dysfonction érectile, d'apparition progressive et survenant généralement 12 à 18 mois après la RT. En l'absence d'HT, le traitement par inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE5) est généralement efficace.
- Cancers radio-induit, apparaissant en moyenne 15 ans après la RT et concernant la région irradiée (rectum, vessie, tissus mous) avec une incidence faible (<1%). Dans ce contexte, toute hématurie doit conduire à la réalisation d'une cystoscopie. Aucune surveillance spécifique n'est recommandée en dehors des recommandations habituelles de participation aux programmes nationaux existants. L'incidence est faible.

G. Curiethérapie

La curiethérapie est un des traitements de référence dans les cancers de prostate de faible risque et reste une option possible pour les risques intermédiaires favorables [63]. Elle peut être réalisée en bas débit de dose par grains d'iode 125 ou en haut débit de dose par Iridium 192 ou Cobalt 60. De nombreuses études se sont intéressées à la réalisation du boost dans la prostate après RT externe en curiethérapie en bas ou haut débit de dose, tels que l'essai ASCENDE-RT. Celui-ci a montré chez des patients à risque intermédiaire et haut risque, 20% de différence en survie sans récurrence à 8 ans en faveur de ce type de traitement [110]. L'essai de l'AFU GETUG P05 qui est une étude médico-économique étudie actuellement cette stratégie. Plus récemment, une étude a montré un réel intérêt chez les patients avec un score de Gleason de 9 ou 10 à réaliser un boost en curiethérapie. Les patients recevant une RT avec

boost en curiethérapie et HT avaient significativement moins de risque de mortalité spécifique au cancer de la prostate et un délai d'apparition de métastases à distance plus long comparé à la RT avec HT ou à la PR [111].

H. Hormonothérapie

Le bénéfice de l'association RT-HT chez les patients avec un cancer localisé à risque intermédiaire ou haut risque, ou un stade localement avancé avec ou sans atteinte ganglionnaire, a été démontré dans deux essais randomisés de l'EORTC, publiés par Bolla et al. [112,113]. Lorsqu'il y a une indication d'association RT-HT, l'HT est généralement débutée une semaine avant le début de l'irradiation avec 50 mg de Casodex poursuivi un mois pour éviter l'effet flare-up lors de l'introduction de l'A-LHRH le premier jour de la RT. La durée de l'HT dépend du stade et des facteurs de risque. Les effets secondaires immédiats sont principalement des bouffées de chaleur (58 à 80% des patients), des troubles de sexualité avec des dysérections et une perte de la libido, une asthénie, des troubles neuropsychologiques. Les effets plus tardifs sont principalement une modification de l'équilibre lipidique et glycémique avec un risque de syndrome métabolique et une ostéoporose (dépendante de la durée de l'HT). Les AA permettent par rapport aux A-LHRH, une protection osseuse et une amélioration de la libido, mais entraînent une gynécomastie et une cytolyse hépatique. Plusieurs études rétrospectives ont montré une majoration de la mortalité cardiovasculaire après HT, quelle que soit sa durée, non confirmée par une méta-analyse. [114]. Cette augmentation potentielle du risque cardiovasculaire semble compensée par le bénéfice de l'HT, mais il convient de bien sélectionner les patients selon leur risque cardio vasculaire et de surveiller ce risque par la suite. Sous HT, la testostéronémie doit être inférieure à 50ng/dL (< 20ng/dL dans les nouvelles recommandations). Dans le modèle animal, il a été démontré un effet supra additif de l'association RT-HT, avec une augmentation du taux d'apoptose des cellules tumorales [115].

I. Chimiothérapie

L'essai multicentrique de phase II publié par Bolla et al. évaluant l'association RT-HT et Docetaxel en concomitant (25 mg / m² une fois par semaine) puis en adjuvant (3 cures de 60 mg/m² toutes les 3 semaines) chez des patients atteints d'un cancer de prostate à haut-risque dont la majorité en phase localement avancée, donnait 66.7% de survie sans rechute clinique et 92.15 % de survie brute à 5 ans avec une majoration des toxicités aiguës de grade 3 et 4 [116] ; l'essai de phase III qui devait suivre n'a pas été accepté par le Board de l'EORTC. L'étude du GETUG 12 a également voulu évaluer l'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie par Docetaxel à une RT-HT de longue durée. Les 1^{ers} résultats montrent avec un suivi médian de 8.8 ans, une survie sans récurrence significativement inférieure dans le groupe avec RT-HT longue et Cabazitaxel versus le groupe RT-HT longue (62% versus 50%, HR 0.71). Une actualisation devrait apporter plus d'information concernant la SG et la survie sans métastase [117]. L'étude de phase III du GETUG-AFU 23 – PEACE 2 cherche quant à elle, à évaluer l'efficacité de l'association du Cabazitaxel à une RT prostatique seule ou avec RT pelvienne et à une HT de 3 ans, chez des patients ayant un cancer de la prostate localisé et à haut risque.

II. Matériel et méthodes

1. Inclusion

A partir de la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'organisation mondiale de la santé (OMS), nous avons analysé entre 2000 et 2015 les patients nés à partir du 1^{er} janvier 1920 ayant eu une entrée au sein de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie du CHU Grenoble Alpes (CHUGA), pour cancer de la prostate (code CIM-10 « C61 »), répondant aux critères d'inclusion ci-dessous d'après les données du dossier informatique (logiciel Cristal-Net) et de l'observation clinique papier. Les patients ont été traités majoritairement par le Professeur M. Bolla et les Docteurs X. Artignan, H. Kolodjé, F. Vincent, le Professeur J. Balosso et le Docteur C. Verry.

Critères d'inclusion :

- Homme né à partir du 1^{er} janvier 1920.
- Cancer de la prostate localisé ou localement avancé prouvé histologiquement traité par irradiation externe au CHUGA entre 2000 et 2015.
- Absence de métastase(s) viscérale ou ganglionnaire extra pelvienne au diagnostic.
- Absence d'antécédent d'irradiation pelvienne.
- Absence d'antécédent d'ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) / Ablatherm®.
- Absence d'antécédent de prostatectomie radicale
- Absence de curiethérapie associée ou exclusive.
- Absence d'association radiothérapie- chimiothérapie concomitante.
- Absence d'hormonothérapie néo-adjuvante d'une durée supérieure à 6 mois.
- Absence d'antécédent de cancer, hormis les cancers baso-cellulaires de la peau ou maladie de Bowen traités ou de tout autre cancer en rémission depuis au moins 5 ans.

Du fait de la modification de la classification du score de Gleason entre 2000 et 2015, les patients Gleason 1 et 2 sur biopsies antérieures à 2005 ont été gradés Gleason 3. Le recueil des données dosimétriques a été réalisé grâce aux histogrammes dose-volume (DVH) imprimés via DOSIGRAY ® pour les patients traités avant 2007, puis ceux édités par le logiciel Eclipse® (Varian®) pour les patients traités à partir de 2007.

Parmi les 1140 patients évalués, ont été exclus car ne répondant pas aux critères d'inclusion : 638 patients soumis à une prostatectomie radicale (PR), 168 avec antécédent récent de cancer, 169 traités par curiethérapie dont de rares cas en association à la RT externe, 38 métastatiques d'emblée, 10 avec antécédent d'ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU : Ablatherm®), 13 avec chimiothérapie concomitante par Docetaxel dans le cadre d'un essai clinique [112], 6 avec hormonothérapie (HT) néo-adjuvante de durée supérieure à 6 mois, 11 avec irradiation

prostatique hors CHUGA. Quarante-vingt-sept patients ont été exclus par manque d'informations indispensables à l'inclusion et au suivi, principalement pour des raisons de changement de pays d'habitation après la fin du traitement. Un patient ayant reçu quelques années après l'irradiation 5 ans d'HT pour élévation du PSA sans critère de récurrence biochimique, ni preuve histologique a été exclu. Ce patient est toujours en vie, sans récurrence biochimique ou clinique.

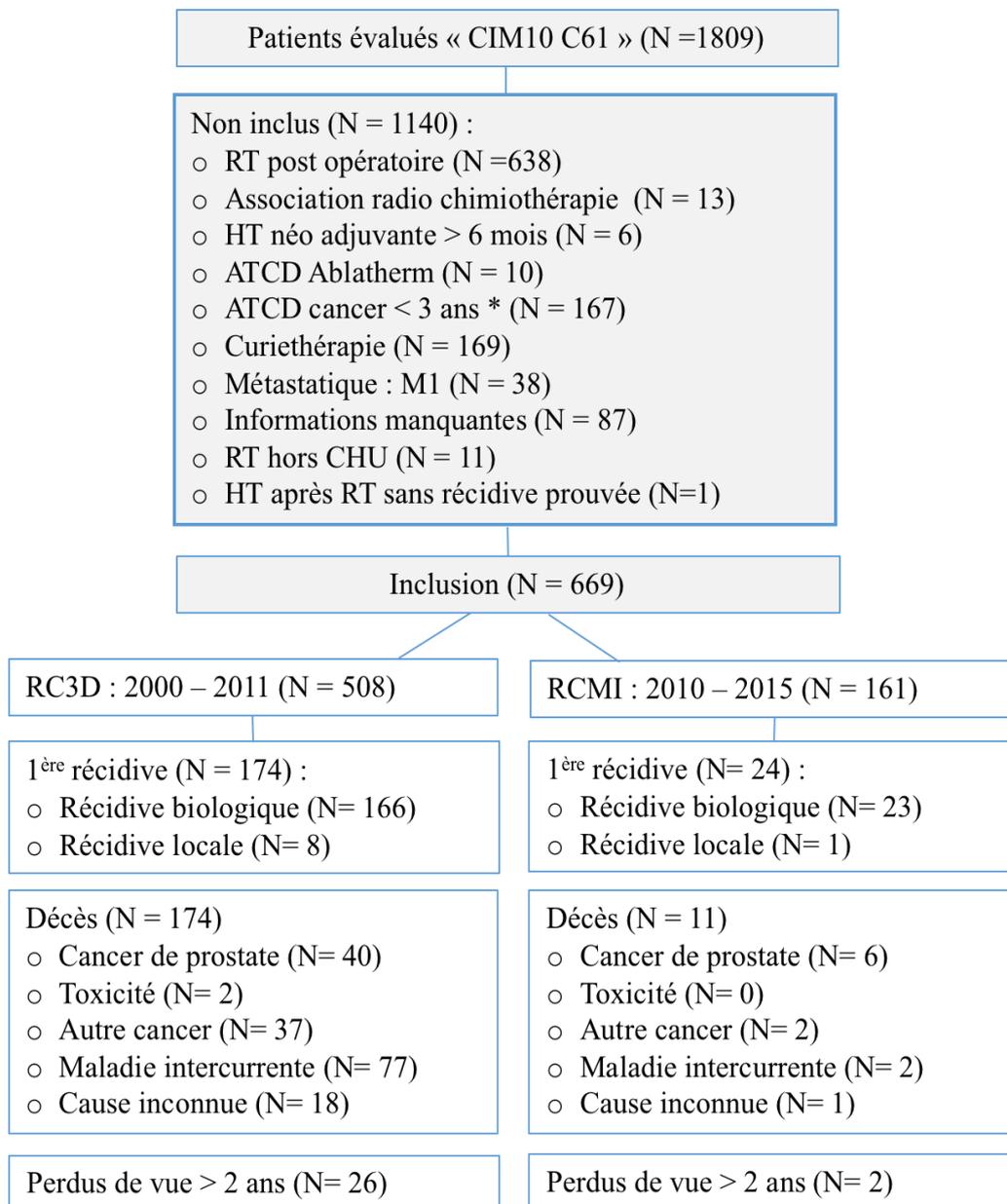


Fig. 6 : Diagramme CONSORT

<i>Tableau I : Caractéristiques des patients avant traitement</i>	
Variable	Total (N = 669)
Âge (ans)	
Médian	72
Range	47 - 84
Indice de performance OMS	
0	526 (78.6%)
1	102 (15.2%)
2	2 (0.3%)
NC*	39 (5.9%)
Antécédents de RTUP ou adénomectomie	
Non	467 (69.8%)
Oui	170 (25.4%)
NC*	32 (4.8%)
Score IPSS	
Médian	6
Range	0 - 35
Score QoL	
Médian	1
Range	0 - 6
Volume prostatique	
Médian	40
Range	15 - 115
Stade cT (TNM 2009)	
T1a	4 (0.6%)
T1b	11 (1.6%)
T1c	239 (35.7%)
T2a	149 (22.3%)
T2b	94 (14.1%)
T2c	58 (8.7%)
T3a	85 (12.7%)
T3b	27 (4.0%)
T4	2 (0.3%)
Stade N (TNM 2009)	
cNx et cN0	600 (89.7%)
pN0	41 (6.1%)
cN1	10 (1.5%)
pN1	18 (2.7%)

Score de Gleason	
3 + 3 = 6	287(42.9%)
3 + 4 = 7	163 (24.4%)
4 + 3 = 7	109 (16.3%)
3 + 5 = 8	6 (0.9%)
4 + 4 = 8	72 (10.8%)
5 + 3 = 8	5 (0.7%)
4 + 5 = 9	11 (1.6%)
5 + 4 = 9	6 (0.9%)
5 + 5 = 10	2 (0.3%)
NC*	8 (1.2%)
Taux de PSA initial (ng/mL)	
Médian	9.6
Range	0.6 - 400.0
Classification :	
Faible risque (D'Amico)	139 (20.8%)
Risque intermédiaire (D'Amico)	240 (35.9%)
Haut risque localisé (D'Amico)	164 (24.5%)
Localement avancé (cT3-cT4) et cN1/pN1	126 (18.2%)

Tableau I : Caractéristiques des patients avant traitement (NC : non connu)*

Environ un quart des patients irradiés ont bénéficié, avant la RT, d'une adénomectomie ou d'une résection transurétrale de prostate (RTUP). Chez 59 patients, cette intervention était réalisée dans les 12 mois précédents la RT pour améliorer la symptomatologie urinaire et diminuer le risque d'aggravation durant l'irradiation. Les autres patients avaient été opérés bien avant la découverte du cancer, pour une hypertrophie bénigne de prostate, ce qui explique les différences de délai entre l'intervention et la RT, de 1 à 254 mois avec une médiane de 15 mois.

Le nombre moyen de biopsie réalisées était de 11 (2-28), avec en moyenne 44% des biopsies positives (médiane 33%). Le délai médian entre les biopsies et la RT était de 4 mois. La pathologie a permis de mettre en évidence chez 178 patients (26.6%) des engainements

périnerveux. L'information sur la présence ou non d'engainements périnerveux n'était pas disponible pour 175 patients (26.2%). Une effraction de la capsule prostatique a été retrouvée sur biopsies chez 66 patients (9.9%), et cette information n'était pas précisée dans le rapport de pathologie pour 220 patients (32.9%).

Au total, 641 patients (95.8%) étaient considérés cN0, sachant que le stade n'était pas aussi précis chez les patients qui ne bénéficiaient pas d'une IRM mp. Dix patients (1.5%) étaient considérés cN1 sur le bilan d'imagerie initial et 18 patients (2.7%) étaient pN1 après curage ganglionnaire. Cinquante-neuf patients (8.8%) ont bénéficié d'un curage 1 à 6 mois avant l'irradiation. Le curage ganglionnaire a permis de prélever 9 ganglions en moyenne (0-36). Quarante patients étaient pN0 et aucun ganglion n'a été retrouvé lors de l'analyse histologique chez un patient. Parmi les 18 patients pN1, 11 avaient des ganglions en rupture capsulaire et le nombre moyen de ganglions positifs était de 2, soit 22.2% des ganglions prélevés (range 1-8).

Le stade clinique cT initial était réparti de la façon suivante : 4 cT1a (0.6%), 11 cT1b (1.6%), 239 cT1c (35.7%), 149 cT2a (22.3%), 94 cT2b (14.1%), 58 cT2c (8.7%), 85 cT3a (12.7%), 27 cT3b (4%) et 2 cT4 (0.3%). Deux cent quatre-vingt-quatre patients (42.6%) ont bénéficié d'une IRM mp avant traitement, fréquemment réalisée après biopsies. Le compte rendu précisait la présence ou non d'un envahissement et/ou d'un dépassement capsulaire, d'un envahissement des VS et/ou d'une extension aux structures voisines. Le statut lésionnel prostatique n'était pas systématiquement décrit. Lorsque l'atteinte capsulaire n'était pas formelle, le stade clinique cT décrit au TR prévalait. En revanche, nous avons tenu compte de l'IRM lorsque la description était formelle et différente du TR : pour 120 patients, l'IRM a permis de majorer le stade T de la maladie, pour 106 patients le stade est resté identique après IRM et pour 6 patients, il a été diminué.

2. Traitement

De 1990 à 1997, les patients étaient irradiés par RT conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) avec l'accélérateur KD2 Siemens délivrant des photons de 25 MV par technique isocentrique (logiciel Scandiplan) avec découpes focalisées en Cerrobend pour chaque faisceau, jusqu'à à une dose de 50 Gy en 25 fractions sur les ganglions pelviens, puis 70 Gy en 35 fractions sur la prostate après réduction de volume. A partir de 1997, le service a utilisé le système de planification de traitement (TPS) DOSIGRAY® et les traitements étaient réalisés en RC3D avec une augmentation réduite de la dose jusqu'à 74-76 Gy en 37 -38 séances sur la prostate. En 2001, l'escalade de dose a été portée à 78 Gy en 39 fractions pour les malades inclus dans l'essai 22991 de l'EORTC car la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) n'a été acceptée par l'équipe de radiophysique qu'avec l'utilisation de marqueurs intra-prostatiques permettant une RT guidée par l'imagerie (IGRT). Nous décrivons un protocole de RT à 78 Gy sans irradiation des aires ganglionnaires, avec 3 PTV (volume cible planifié) séquentiels :

- PTV1 : Prostate + partie proximale des VS + marges de 10 mm soumis à 4 faisceaux orthogonaux avec découpes focalisées en Cerrobend : 46 Gy en 23 fractions.
- PTV2 : Prostate + marges de 10 mm traités par 6 faisceaux avec découpes focalisés : 24 Gy en 12 fractions.
- PTV3 : Prostate sans marge avec 6 faisceaux pour porter la dose à l'isocentre à 8 Gy par 4 fractions supplémentaires.

En 2007, le TPS a changé pour basculer sur ARIA® (Varian®) avec un logiciel de délimitation et de planification dédié ECLIPSE®, le KD2 Siemens a été remplacé par un Varian 2100 avec collimateur multilame. Entre 2007 et 2008, un système de repositionnement par imagerie embarquée (IGRT) a été introduit, grâce au repérage et au repositionnement

avant chaque séance en fonction de 3 grains d'or implantés préalablement dans la prostate (système Exatrac®). Un micro collimateur multilames (MLC) a été également installé dans cette même période sur l'accélérateur linéaire Clinac 600 et certains patients ont bénéficié de cette IGRT avec un complément de dose dans la prostate (PTV3) jusqu'à 78 Gy en arthrothérapie dynamique avec 2 demi arcs coplanaires. A partir de 2010, les patients ont été traités en RCMI avec IGRT (Exatrac®) à la dose totale de 78 Gy en 39 fractions. Quelques patients se sont vu proposer des protocoles hypofractionnés. Les patients avec un cancer localisé à risque intermédiaire ont reçu pour moitié environ, une HT de 6 mois, à l'instar des patients avec un cancer localisé à haut-risque, alors que les patients avec des cancers localement avancés N0 recevaient 3 ans et les patients cN1 ou pN1 5 ans d'A-LHRH.

La dose médiane prostatique pour l'ensemble des traitements était de 76 Gy (70-80) avec une médiane de 37 fractions (28-42). La dose totale médiane en RC3D était de 74 Gy et de 78 Gy en RCMI. Une RT normofractionnée a été délivrée pour 623 patients (2 Gy / fraction) avec la répartition suivante : 70 Gy (91/14.6%), 72 Gy (94/15.1%), 74 Gy (122/19.6%), 76 Gy (115/18.5%), 78 Gy (167/26.8%) et 80 Gy (34/5.5%). Un hypofractionnement modéré a été réalisé chez 42 patients, par des fractions de 2.25 Gy (13), 2.3 Gy (23) et 2.5 Gy (6). Le fractionnement n'était pas connu pour 3 patients et un seul patient a reçu 1.8 Gy par fraction.

Chez 323 patients (48.3%), une RT pelvienne ganglionnaire (petit ou grand pelvis) a été délivrée et cette information n'était pas connue pour 4 patients. Parmi ces patients, 255 ont été traités en RC3D (50.10% des patients traités en RC3D) et 71 ont été traités en RCMI (43.83% des patients traités en RCMI). Une IGRT a été réalisée avec le système Exatrac® après implantation de grains d'or pour 180 patients (27%), dont 157 en RCMI et 23 en RC3D. Ainsi, 97.5 % des traitements en RCMI l'étaient avec IGRT, tandis que 4.5% seulement des traitements en RC3D l'étaient avec IGRT. L'étalement moyen et médian était de 56 jours

(31–87). Deux patients ont été traités 4 fois par semaine au lieu de 5, à la dose de 77.5 Gy en fractions de 2.5 Gy. L'étalement n'était pas connu pour 3 patients. Au total, 376 patients (56.2%) ont reçu une HT concomitante et adjuvante : d'une durée de 6 mois (n = 190), 3 ans (132), 5 ans (10) et de durée variable pour 44 patients en raison d'une mauvaise tolérance (1-84 mois). L'information concernant l'HT était manquante pour 6 patients (0.9%).

Le tableau ci-dessous détaille les données dosimétriques concernant le rectum et la vessie selon la technique de RT. Il s'agit des organes en totalité et non pas des parois. Les critères sont la dose maximale (Dmax), la dose moyenne (Dmoy), la dose reçue par 2%, 5%, 20%, 25%, 50% de l'organe, et le volume de l'organe recevant la dose de 60, 70 et 74 Gy.

Critère dosimétrique (Rectum)	RC3D <i>Médiane [Range]</i>	RCMI <i>Médiane [Range]</i>
Dmax	75.00 [69.93 - 80.00]	76.06 [71.85 – 82.43]
Dmoy	45.71 [25.24 – 62.39]	39.26 [19.31 – 64.19]
D2%	74.13 [65.81 – 80.00]	72.16 [65.76 – 77.14]
D5%	74.00 [59.87 – 79.00]	70.51 [43.02 – 73.96]
D25%	68.20 [25.04 – 75.00]	54.2 [25.02 – 68.23]
D50%	48.00 [9.75 – 72.00]	38.73 [6.52 – 64.89]
V60	35.00 [4.70 – 95.00]	17.34 [4.64 – 44.06]
V70	22.90 [0.00 – 63.00]	5.35 [0.00 – 20.75]
V74	5.00 [0.00 – 38.00]	0.17 [0.00 – 4.79]

Tableau II : Résultats dosimétrique de la RC3D et de la RCMI pour le rectum

Critère dosimétrique	RC3D	RCMI
Vessie	<i>Médiane [Range]</i>	<i>Médiane [Range]</i>
Dmax	74.44 [69.57 – 79.49]	78.77 [73.04 – 82.47]
Dmoy	39.22 [11.04 – 71.27]	40.79 [4.72 – 61.25]
D2%	74.00 [60.31 – 79.00]	75.97 [64.59 – 79.04]
D20%	66.04 [11.00 – 76.00]	58.70 [2.82 – 75.90]
D50%	41.35 [1.10 – 64.40]	37.99 [1.10 – 64.40]
V60	26.00 [2.16 – 94.00]	18.03 [2.46 – 61.64]
V70	14.03 [0.00 – 58.00]	8.31 [0.05 – 36.70]

Tableau III : Résultats dosimétrique de la RC3D et de la RCMI pour la vessie

On remarque une réduction des doses délivrées au rectum en RCMI, notamment pour les V60, V70, V74 du rectum, ainsi qu'à la vessie pour les V60 et V70, mais aucune étude statistique n'a été réalisée pour comparer ces données.

3. Surveillance

Le suivi était clinique et biologique, avec un contrôle 1 à 2 mois après la fin de la radiothérapie pour apprécier l'évolution de la toxicité aiguë potentielle, puis tous les 6 mois en alternance si possible avec l'équipe d'urologie afin d'assurer un suivi minimum de 5 ans pour les patients en rémission voire au-delà pour les patients sous essai randomisés. Le suivi était sans date définie pour les patients en rechute. Le dosage du taux de PSA était effectué tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes, puis tous les ans par la suite. En cas de suspicion de récurrence, un bilan radiologique (IRM, PET/CT à la choline, scintigraphie osseuse, CT) était réalisé. Afin de documenter le suivi, nous nous sommes basés sur les comptes rendus de consultation ainsi que les taux de PSA ultrasensible

ou non selon les laboratoires d'analyse médicale et la période, rapportés dans les comptes rendus ou adressés par les différents laboratoires.

La toxicité aiguë a été reportée selon les données de la fiche de suivi du traitement et du compte rendu de consultation systématique de fin de traitement. La toxicité tardive a été reportée selon les informations des courriers de consultation des différents intervenants médicaux internes ou externes au CHUGA lorsque les courriers étaient adressés au CHUGA, et archivés. Nous avons classé rétrospectivement en grade de 0 à 5, les toxicités GU et GI selon les critères CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [118]. En l'absence de toxicité spécifiquement décrite, le grade de toxicité CTCAE correspondant était défini comme égal à 0.

La survie globale (SG) correspond à la survie sans décès, quelle que soit la cause de ce dernier. La survie spécifique (SS) correspond à la survie sans décès lié au cancer de la prostate ou au traitement de ce dernier (toxicité de grade 5). La récurrence biochimique après RT a été définie selon les critères de Phoenix par une valeur de PSA égale au PSA nadir plus 2ng/mL [119]. Les récurrences locales devaient être prouvées histologiquement par des biopsies ou des copeaux de résection, ou en l'absence d'histologie, par une évolution locale confirmée dans le temps à l'IRM ou en PET-CT à la Choline. Les récurrences régionales étaient identifiées par un curage ganglionnaire positif ou une atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie. Les récurrences loco-régionales regroupaient les récurrences locales et régionales, tandis que les récurrences à distance représentaient toute atteinte métastatique viscérale ou toute extension ganglionnaire extra pelvienne visualisée à l'imagerie, avec ou sans preuve histologique. Enfin, la récurrence clinique a été définie comme toute récurrence loco-régionale ou à distance. La 1^{ère} de ces récurrences déterminait la date de la récurrence clinique. Les délais des récurrences correspondaient au délai entre la date de la récurrence, et la date de la fin de l'irradiation.

Pour actualiser les données des patients dont nous n'avions plus de nouvelles, nous avons adressé un questionnaire à leur médecin traitant afin de connaître la date du dernier suivi, le taux et la date du dernier PSA, et l'existence d'une récurrence biochimique, locale, régionale, ou à distance. En cas de décès, les causes de ce dernier étaient demandées. Nous avons classé les causes de décès en décès lié au cancer de la prostate, décès lié à un autre cancer, décès lié à une maladie intercurrente, décès lié à une toxicité du traitement du cancer de la prostate, ou décès de cause inconnue. En cas d'absence de retour du questionnaire par le médecin traitant, celui-ci était contacté par téléphone. En l'absence d'information récente (après le 1^{er} janvier 2015), les patients étaient considérés comme perdus de vue et censurés.

4. Analyse statistique

La date de point était le 31 août 2017. L'analyse effectuée sous la direction de Marc Colonna, Directeur du Registre du Cancer de l'Isère a concerné la SG, la SS, la survie sans récurrence biochimique (SSRB), la survie sans récurrence clinique (SSRC), la survie loco-régionale (SSRLR), et la survie sans récurrence métastatique à distance (SSRM) à 5 et 10 ans, en fonction du stade. Des analyses complémentaires concernant la SSRB à 5 et 10 ans chez les patients à risque intermédiaire ont été faites en séparant selon le score de Gleason $3 + 4 = 7$ (groupe ISUP 2) et le score $4 + 3 = 7$ (groupe ISUP 3). Les courbes de survie ont été déterminées par la méthode de Kaplan-Meier avec une comparaison des groupes à l'aide du test du log-rank [120]. Nous avons également analysé l'intérêt en SSRB de la présence ou non d'une association RT-HT chez les patients de ce groupe à risque intermédiaire, ainsi que l'intérêt en SSRB de la technique de RT (RC3D versus RCMI), quel que soit le stade. Une 2^{nde} étude nous permettra d'étudier les corrélations entre les données dosimétriques concernant le rectum et la vessie, et l'apparition de toxicités tardives GU et GI selon les critères CTCAE v4.03.

III. Résultats

1. Survie

Le suivi médian après RT était de 101 mois (7-210). Le délai médian d'obtention du nadir était de 27 mois après RT exclusive et 14 mois après association RT-HT. Cent quatre-vingts dis sept patients (29.4%) ont présenté une récurrence : 88 (13.2%) sous forme biochimique et 77 sous forme biochimique et clinique. Pour 8 patients (1.1%) la récurrence était clinique sans récurrence biochimique, de découverte fortuite lors de l'analyse de copeaux de résection après RTUP réalisée pour troubles mictionnels. Le délai de récurrence biochimique après RT était de 61 mois (4-207). En comptabilisant toutes les récurrences (pas seulement les 1^{ères} récurrences), 189 (28.3%) patients ont présenté une récurrence biochimique, 77 (11.5%) une récurrence locale, 28 (4.2%) une récurrence régionale et 73 (10.9%) une récurrence à distance, soit 29.4% de récurrence clinique.

Le tableau IV décrit les types de récurrence selon la technique de radiothérapie.

Récurrence	RC3D (n = 507)	RCMI (n = 161)
Biochimique	32.7 % (166)	14.3 % (23)
Locale	13.8 % (70)	4.3 % (7)
Régionale	4.1 % (21)	4.3 % (7)
Métastatique	12.2 % (62)	6.8 % (11)

Tableau IV : Formes de récurrence selon la technique de radiothérapie

Traitement de la 1 ^{ère} récurrence	N = 197
Surveillance	42
Hormonothérapie (HT)	124
Pulpectomie	1
High Intensity Focal US (HIFU)	9
HIFU + HT	4
Curiothérapie bas débit	9
Curiothérapie bas débit + HT	4
Lymphadénectomie	3
Lymphadénectomie + HT	1

Tableau V : Traitement des récurrences

Le tableau V décrit le type de traitement des 1^{ères} récurrences, qui étaient donc biochimique et/ou clinique. La majorité des patients ayant présenté une récurrence ont été traités par hormonothérapie. Avant l'utilisation en routine du PET-CT à la choline, de nombreuses récurrences biochimiques étaient traitées par hormonothérapie, sans connaître le site de la récurrence. Depuis son utilisation, de nombreuses récurrences biochimiques se sont révélées être des récurrences locales, confirmées par des biopsies, et les patients se sont vus proposés des traitements de rattrapages par HIFU ou curiothérapie notamment.

A. Survie globale (figure 7 & tableau VI)

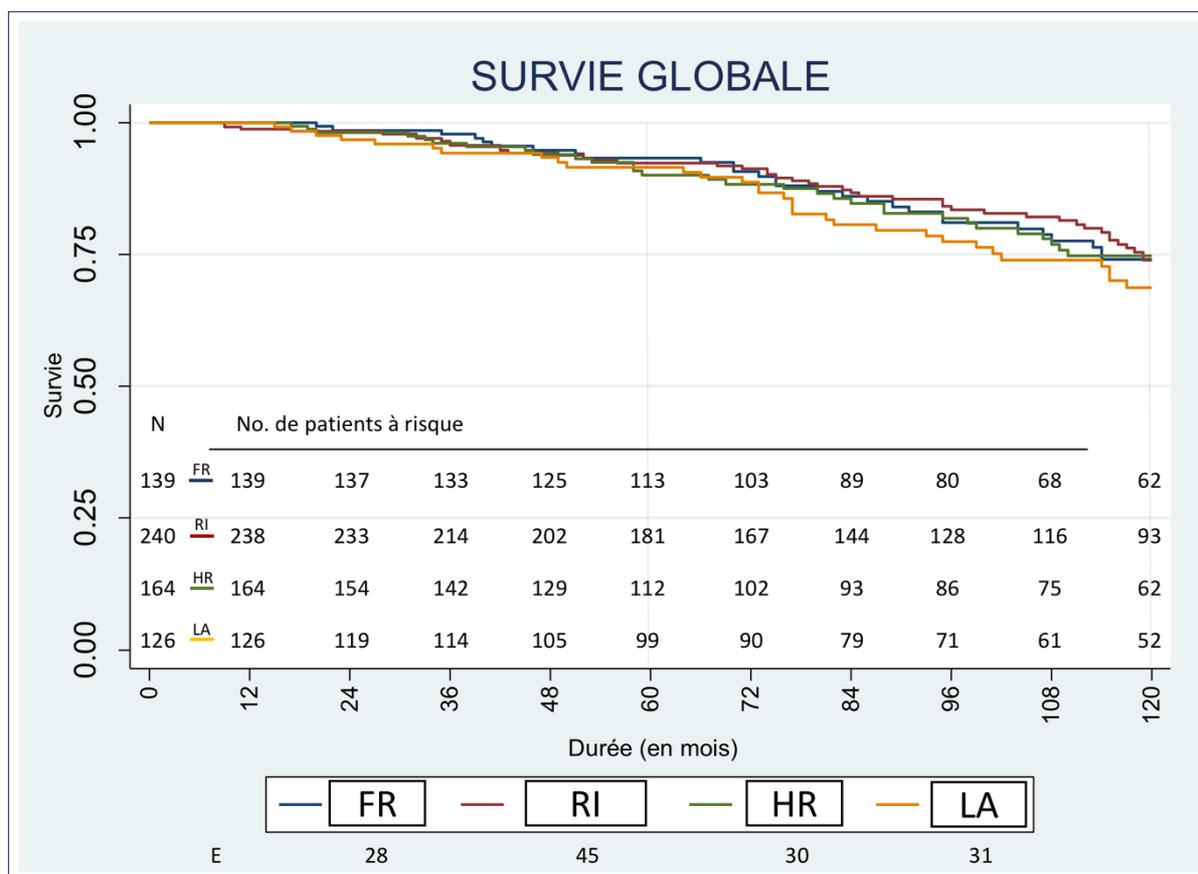


Fig. 7. Survie globale selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade (D'Amico - EAU)	5 ans	10 ans
Total	91.88 % $p = 0.01$ - IC95 % : 89.42 – 93.79	73.11 % $p = 0.02$ - IC95 % : 68.85 – 76.89
Faible risque	93.26 % $p = 0.02$ - IC95 % : 87.44 – 96.44	74.11 % $p = 0.04$ - IC95 % : 64.47 – 81.50
Risque intermédiaire	92.32 % $p = 0.02$ - IC95 % : 87.91 – 95.16	73.89 % $p = 0.04$ - IC95 % : 66.34 – 80.00
Haut risque localisé	90.04 % $p = 0.03$ - IC95 % : 83.71 – 94.00	76.88 % $p = 0.04$ - IC95 % : 68.08 – 83.55
Localement avancé : T3+ et/ou N+	91.60 % $p = 0.03$ - IC95 % : 84.92 – 95.39	68.72 % $p = 0.05$ - IC95 % : 58.28 – 77.06

Tableau VI : Survie globale selon le stade à 5 et 10 ans

B. Survie spécifique (figure 8 & tableau VII)

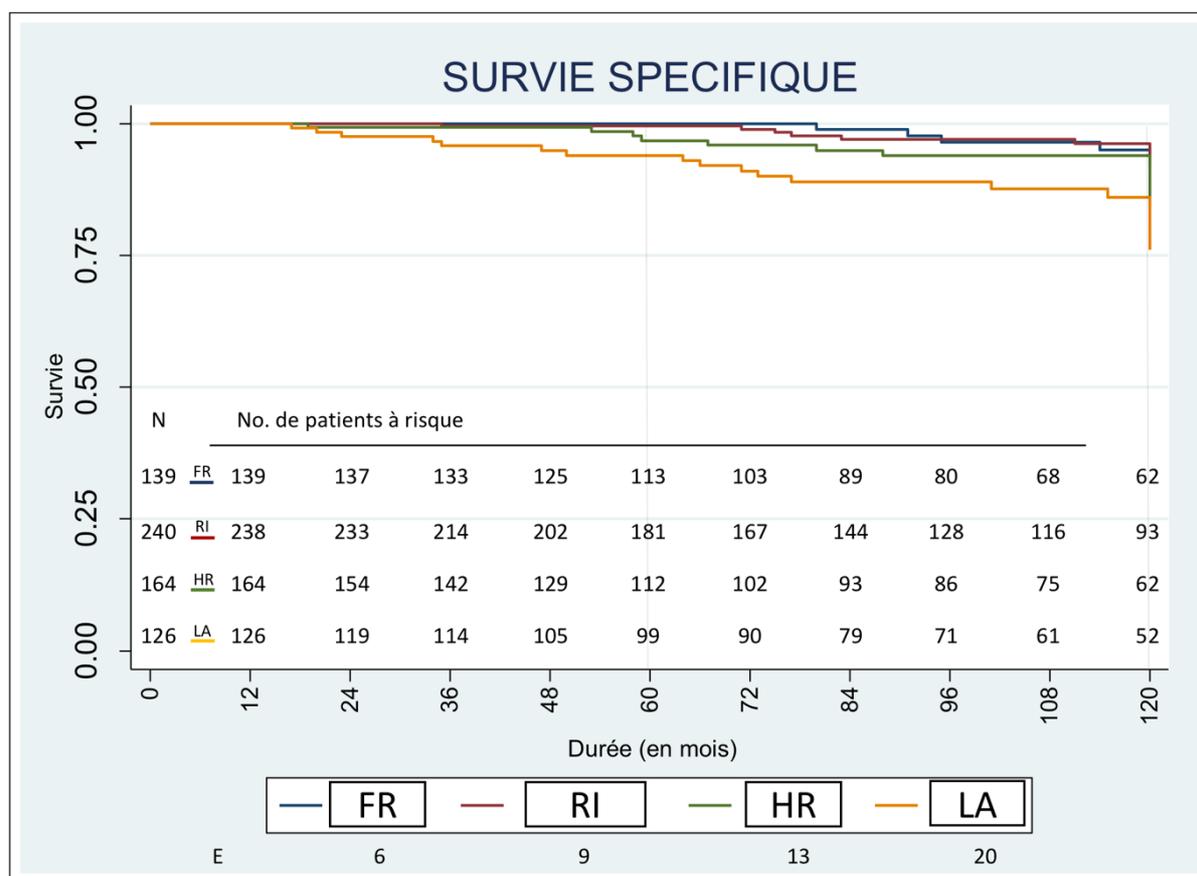


Fig. 8. Survie spécifique selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade	5 ans	10 ans
Total	97.97 % $p = 0.01$ - IC95% : 96.44 – 98.84	87.52 % $p = 0.02$ - IC95% : 83.58 – 90.57
Faible risque	100 %	92.00 % $p = 0.03$ - IC95% : 82.90 – 96.36
Risque intermédiaire	99.54 % $p = 0.01$ - IC95% : 96.76 – 99.93	93.10 % $p = 0.02$ - IC95% : 86.81 – 96.45
Haut risque localisé	96.85 % $p = 0.02$ - IC95% : 91.75 – 98.81	84.81 % $p = 0.04$ - IC95% : 74.69 – 91.12
Localement avancé : T3+ et/ou N+	94.02 % $p = 0.02$ - IC95% : 87.85 – 97.11	76.09 % $p = 0.05$ - IC95% : 64.67 – 84.26

Tableau VII : Survie spécifique selon le stade à 5 et 10 ans

C. Survie sans récurrence biochimique (figure 9 & tableau VIII)

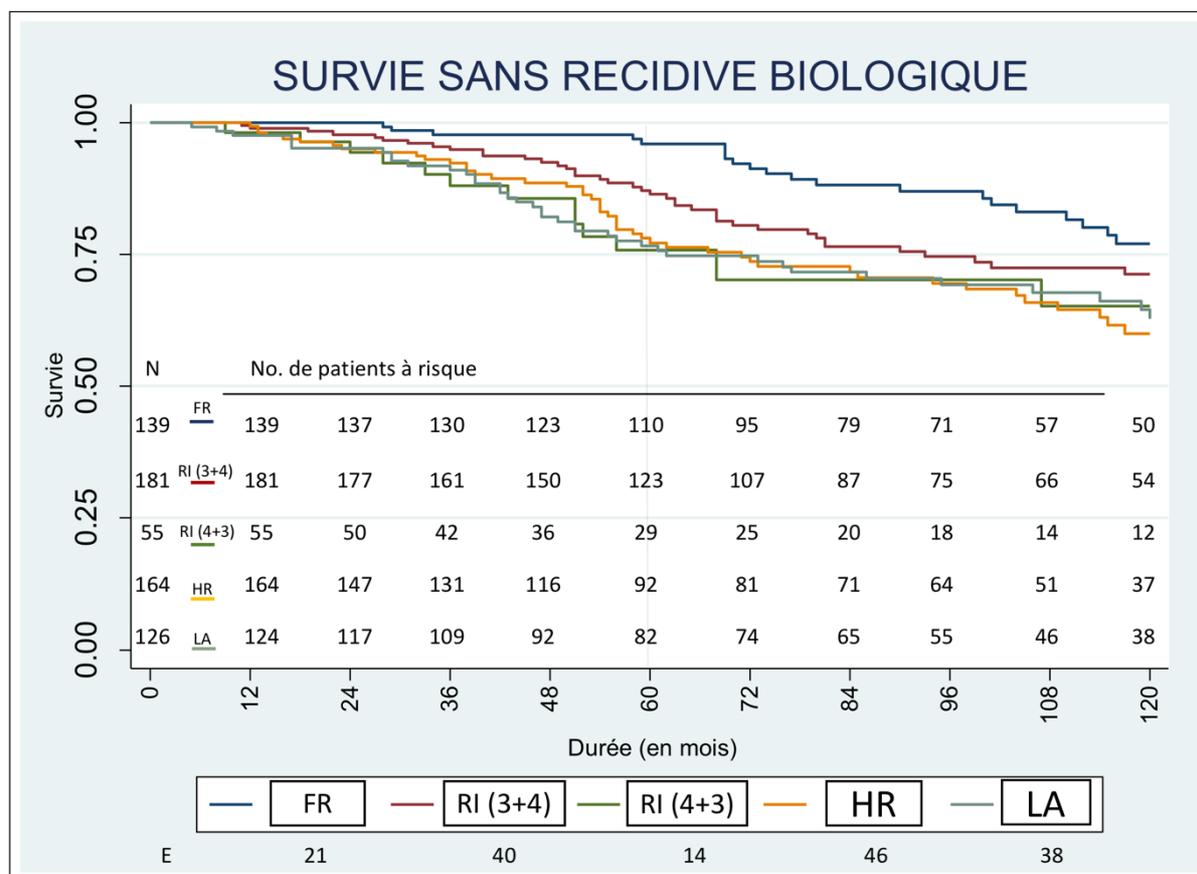


Fig. 9. Survie sans récurrence biochimique selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'événements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade	5 ans	10 ans
Total	83.64 % $p = 0.01$ - IC95% : 80.37 - 86.42	67.80 % $p = 0.02$ - IC95% : 63.20 - 71.96
Faible risque	96.02 % $p = 0.02$ - IC95% : 90.66 - 98.33	77.07 % $p = 0.05$ - IC95% : 66.53 - 84.67
Risque intermédiaire (RI)	84.11 % $p = 0.03$ - IC95% : 78.32 - 88.46	69.96 % $p = 0.04$ - IC95% : 62.30 - 76.37
➤ RI Gleason 3 + 4 (n = 181)	86.40 % $p = 0.03$ - IC95% : 80.03 - 90.86	71.27 % $p = 0.04$ - IC95% : 62.58 - 78.28
➤ RI Gleason 4 + 3 (n = 55)	75.79 % $p = 0.06$ - IC95% : 60.28 - 85.91	65.16 % $p = 0.08$ - IC95% : 46.77 - 78.55
Haut risque localisé	77.21 % $p = 0.04$ - IC95% : 69.08 - 83.46	60.04 % $p = 0.05$ - IC95% : 49.68 - 68.94
Localement avancé : T3+ et/ou N+	76.62 % $p = 0.04$ - IC95% : 67.73 - 83.36	62.82 % $p = 0.05$ - IC95% : 51.99 - 71.86

Tableau VIII : Survie sans récurrence biochimique selon le stade à 5 et 10 ans

D. Survie sans récurrence clinique (figure 10 & tableau IX)

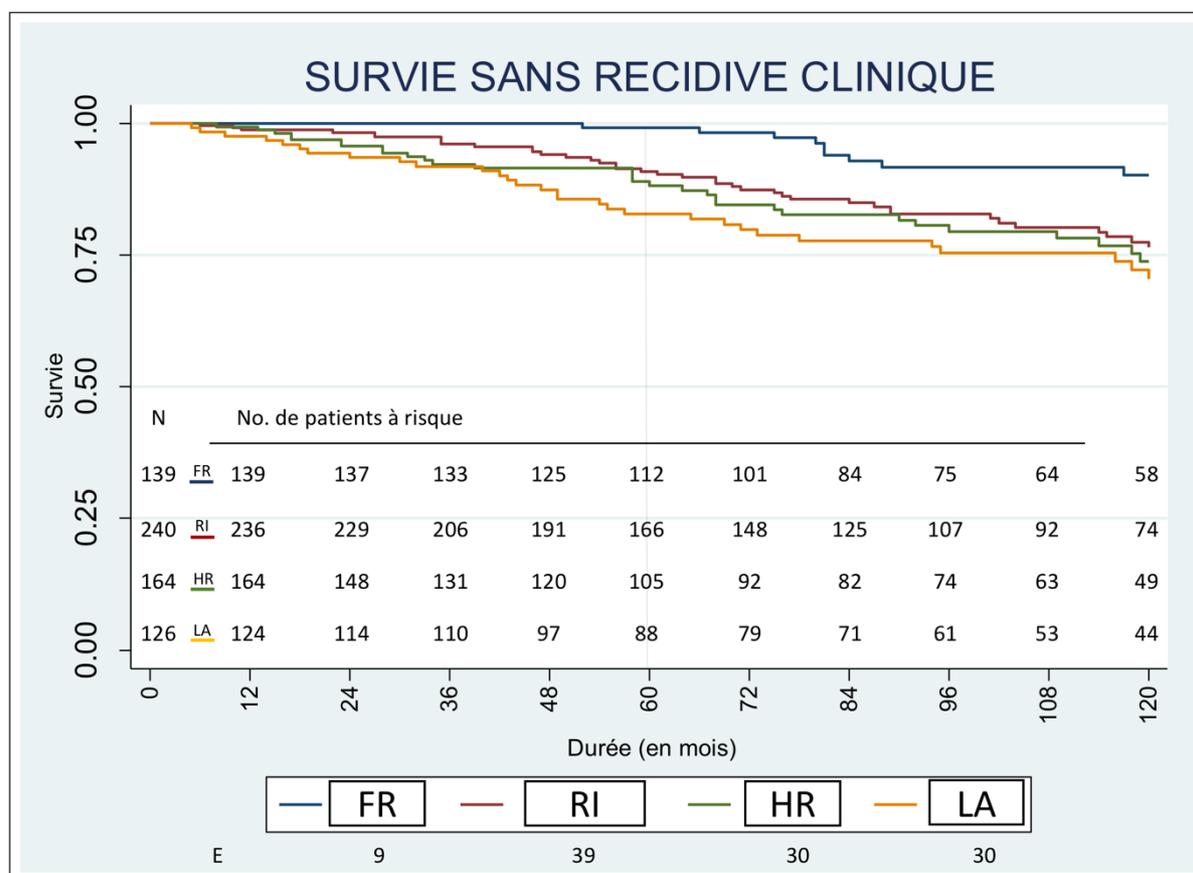


Fig. 10. Survie sans récurrence clinique selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade	5 ans	10 ans
Total	90.47 % $p = 0.01$ - IC95% : 87.80 – 92.58	77.67 % $p = 0.02$ - IC95% : 73.46 – 81.31
Faible risque	99.17 % $p = 0.01$ - IC95% : 94.23 – 99.88	90.17 % $p = 0.03$ - IC95% : 81.76 – 94.82
Risque intermédiaire	90.89 % $p = 0.02$ - IC95% : 86.05 – 94.11	76.45 % $p = 0.03$ - IC95% : 68.75 – 82.49
Haut risque localisé	88.17 % $p = 0.03$ - IC95% : 81.56 – 92.51	73.80 % $p = 0.04$ - IC95% : 63.99 – 81.32
Localement avancé : T3+ et/ou N+	82.83 % $p = 0.03$ - IC95% : 74.62 – 88.59	70.51 % $p = 0.05$ - IC95% : 60.02 – 78.73

Tableau IX : Survie sans récurrence clinique selon le stade à 5 et 10 ans

E. Survie sans récurrence loco-régionale (figure 12 & tableau X)

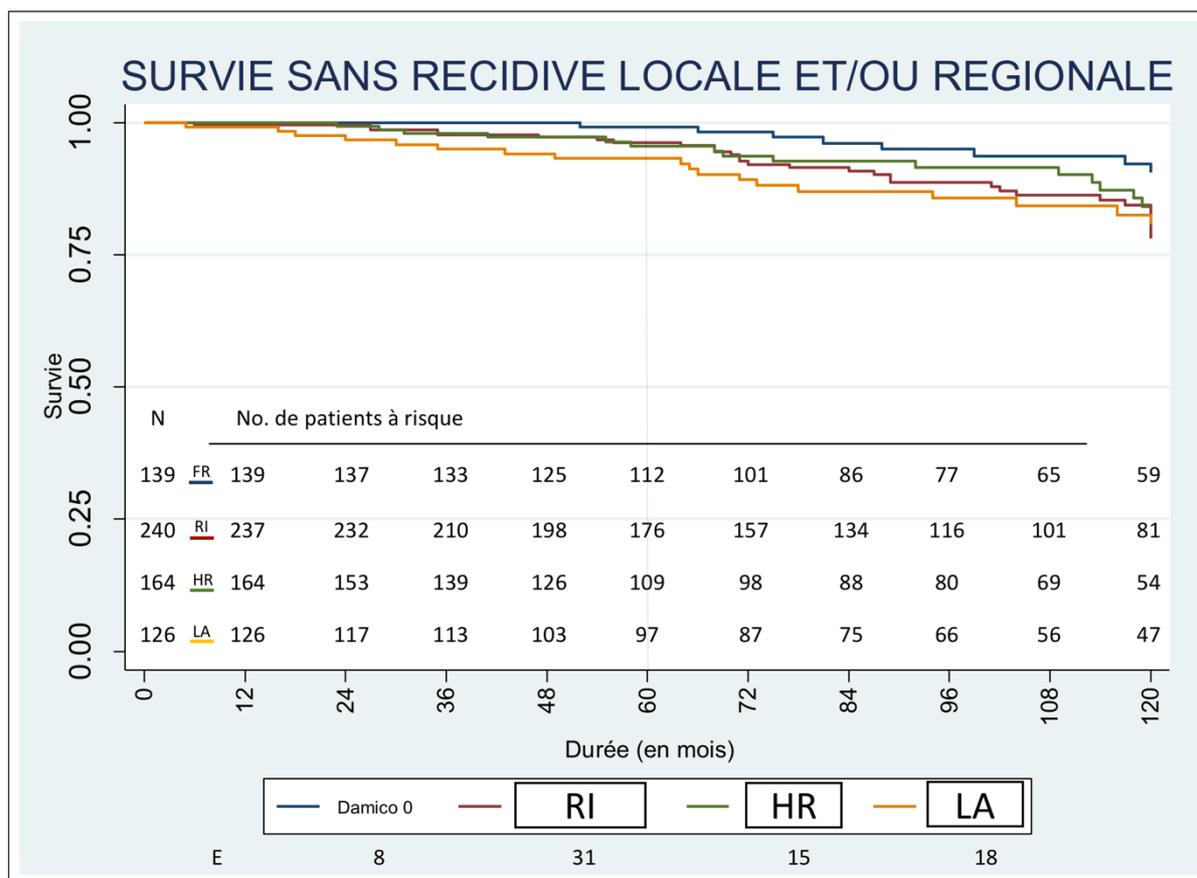


Fig. 12. Survie sans récurrence loco-régionale selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade	5 ans	10 ans
Total	96.15 % p = 0.01 - IC95% : 94.25 - 97.43	82.92 % p = 0.02 - IC95% : 78.73 - 86.36
Faible risque	99.17 % p = 0.01 - IC95% : 94.23 - 99.88	90.61 % p = 0.03 - IC95% : 81.78 - 95.29
Risque intermédiaire	96.22 % p = 0.01 - IC95% : 92.56 - 98.10	78.17 % p = 0.04 - IC95% : 69.87 - 84.44
Haut risque localisé	95.57 % p = 0.02 - IC95% : 90.34 - 98.00	84.19 % p = 0.04 - IC95% : 74.48 - 90.44
Localement avancé : T3+ et/ou N+	93.23 % p = 0.02 - IC95% : 86.90 - 96.56	80.84 % p = 0.04 - IC95% : 70.70 - 87.76

Tableau X : Survie sans récurrence loco-régionale selon le stade à 5 et 10 ans

F. Survie sans récurrence à distance (figure 13 & tableau XI)

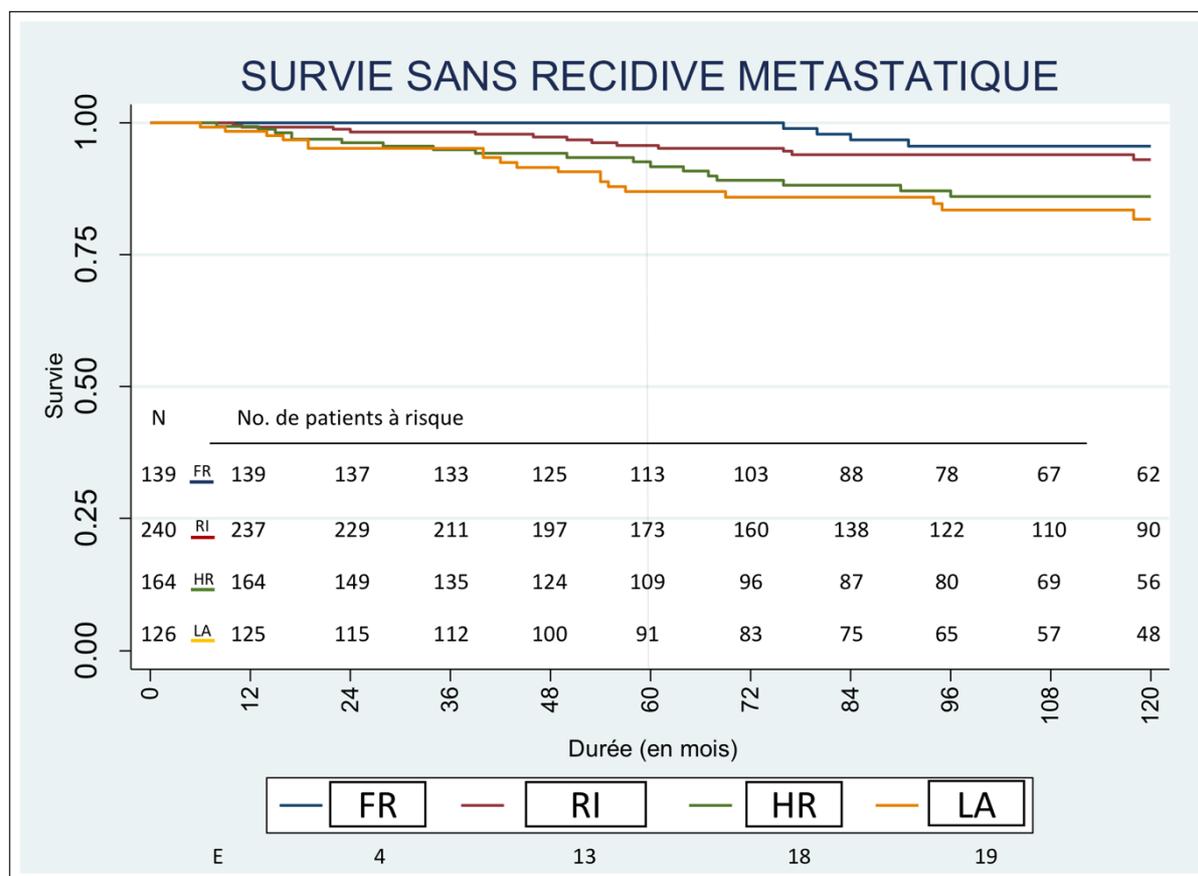


Fig. 13. Survie sans récurrence à distance selon le stade (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; FR : faible risque ; RI : risque intermédiaire ; HR : haut risque ; LA : localement avancé)

Stade	5 ans	10 ans
Total	94.00 % p = 0.01 - IC95% : 91.77 - 95.65	89.70 % p = 0.01 - IC95% : 86.65 - 92.08
Faible risque	100 %	95.60 % p = 0.02 - IC95% : 88.68 - 98.33
Risque intermédiaire	95.75 % p = 0.01 - IC95% : 91.96 - 97.78	93.01 % p = 0.02 - IC95% : 88.03 - 95.96
Haut risque localisé	91.74 % p = 0.02 - IC95% : 85.83 - 95.25	85.99 % p = 0.03 - IC95% : 78.44 - 91.04
Localement avancé : T3+ et/ou N+	86.94 % p = 0.03 - IC95% : 79.23 - 91.93	81.75 % p = 0.04 - IC95% : 72.50 - 88.14

Tableau XI : Survie sans récurrence à distance selon le stade à 5 et 10 ans

G. Survie sans récurrence biologique des stades localisés à risque intermédiaire (RI) après radiothérapie (RT) versus radio-hormonothérapie (RT-HT) de 6 mois (figure 14 & tableau XII)

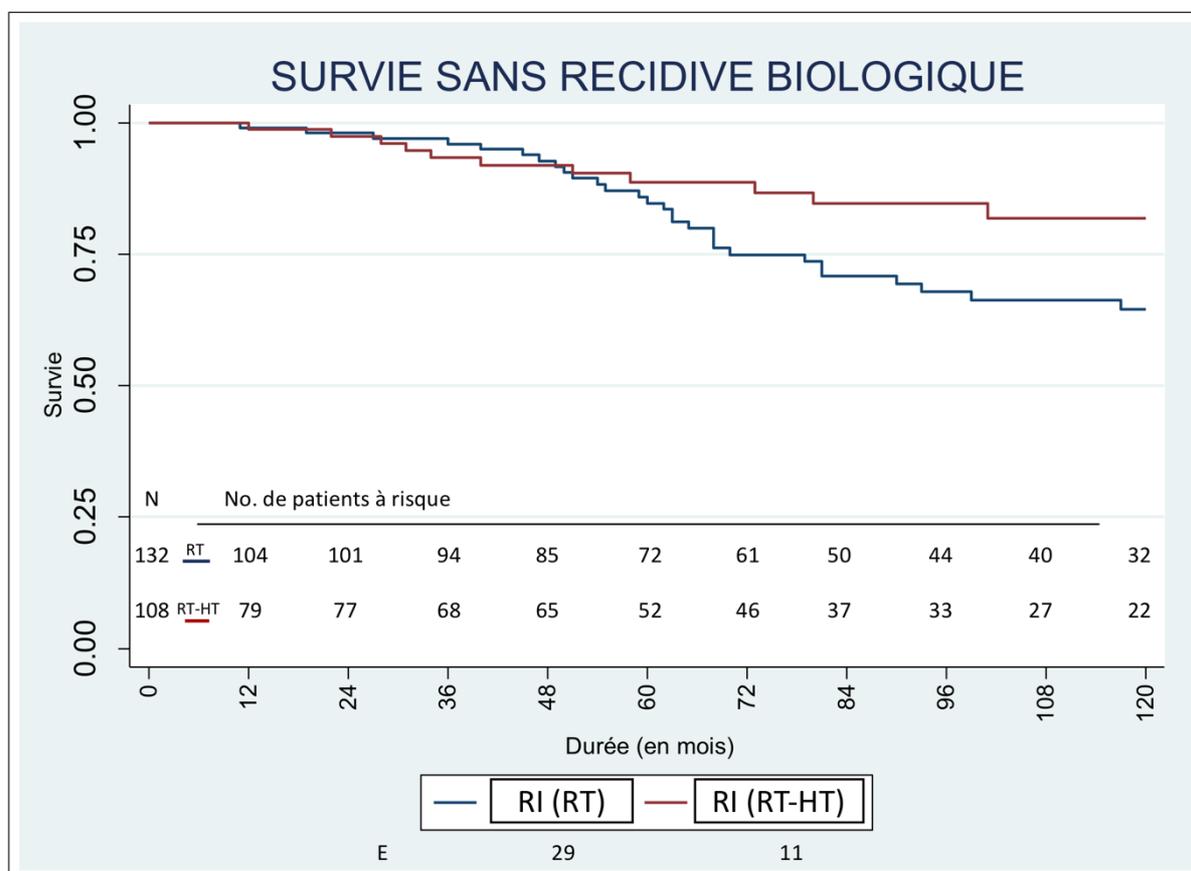


Fig. 14. Survie sans récurrence biologique selon l'adjonction d'hormonothérapie (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; RI : risque intermédiaire ; RT : radiothérapie ; RT-HT : radio-hormonothérapie de 6 mois)

Stade	5 ans	10 ans
RI : RT exclusive (n = 132)	84.75 % p = 0.04 - IC95% : 75.56 – 90.70	64.49 % p = 0.05 - IC95% : 52.70 – 74.05
RI : RT – HT (n = 108)	88.72 % p = 0.04 - IC95% : 78.59 – 94.23	81.81 % p = 0.05 - IC95% : 68.74 – 89.80

Tableau XII : Survie sans récurrence biologique du groupe à risque intermédiaire (RI) après radiothérapie (RT) versus radio-hormonothérapie (RT-HT) à 5 et 10 ans

H. Survie sans récurrence biologique après RC3D versus RCMI (figure 15 & tableau XIII)

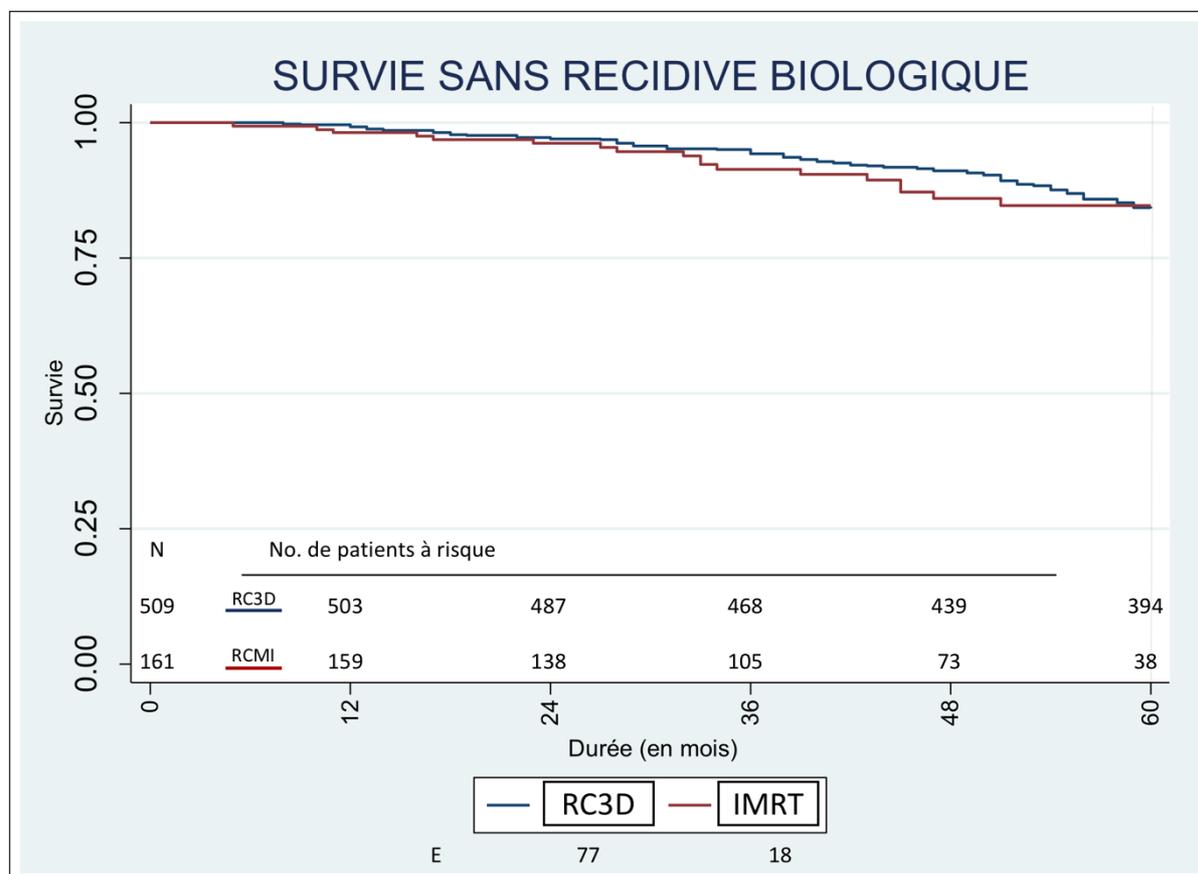


Fig. 15. Survie sans récurrence biologique selon la technique de radiothérapie (N : nombre de patients ; E : nombre d'évènements ; RC3D : radiothérapie conformationnelle 3D ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et guidée par l'image)

Technique de RT	5 ans
RC3D (n = 508)	84.14 % $p = 0.02$ - IC95% : 80.57 – 87.11
RCMI (n = 161)	84.66 % $p = 0.03$ - IC95% : 76.35 – 90.23

Tableau XIII : Survie sans récurrence biologique après radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) versus radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité guidée par l'image (RCMI) à 5 ans

2. Toxicité urinaire et digestive

A. Toxicité aiguë (figure 16)

Sur les 508 patients traités en RC3D, 139 (27.4 %) ont eu une toxicité génito-urinaire (GU) aiguë de grade 2, 10 (2 %) une toxicité GU aiguë de grade 3, 44 (8.7 %) une toxicité gastro-intestinale (GI) aiguë de grade 2 et 1 (0.2 %) une toxicité GI aiguë de grade 3. Pour 29 et 31 patients respectivement, les toxicités GU et GI aiguës n'étaient pas connues. Aucune toxicité aiguë de grade 4 ou 5 n'a été reportée. Sur les 161 patients traités en RCMI, 36 (22.4 %) ont présenté une toxicité GU aiguë de grade 2, 2 (1.2 %) une toxicité GU aiguë de grade 3, 9 (5.6 %) une toxicité GI aiguë de grade 2 et aucune toxicité GI aiguë de grade 3 n'a été décrite. Pour un patient, la toxicité aiguë GU et GI n'était pas connue. Aucune toxicité aiguë de grade 4 ou 5 a été reportée. Les toxicités GU aiguës étaient majoritairement une augmentation de la fréquence des mictions ainsi que des dysuries tandis que les toxicités GI aiguës étaient principalement des diarrhées.

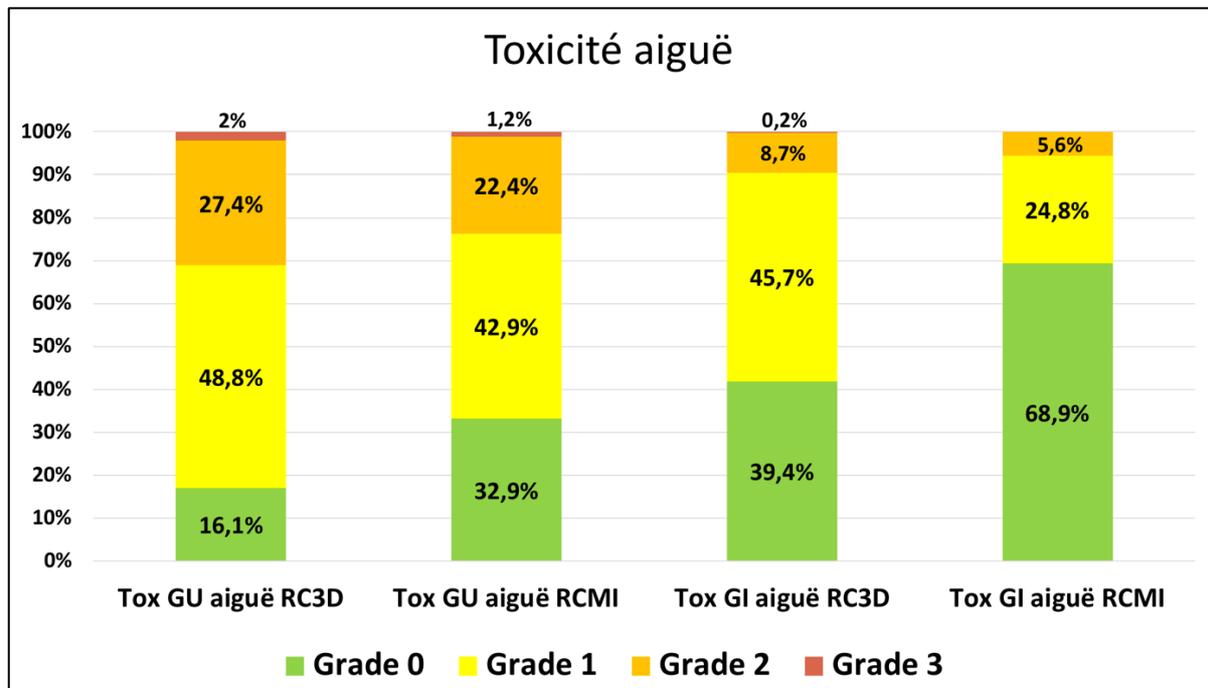


Fig. 16 : Diagramme des toxicités aiguës urinaires (GU) et digestives (GI) : RC3D vs RCMI

B. Toxicité tardive (figure 17)

Sur les 508 patients traités en RC3D, 130 patients (25.6 %) ont eu une toxicité GU tardive de grade 2, 63 (12.4 %) avec une toxicité GU tardive de de grade 3, 83 (16.3 %) avec une toxicité GI tardive de grade 2 et 23 (4.9 %) avec une toxicité GI tardive de de grade 3. Il n'y a pas eu de toxicité tardive de grade 4, mais 2 patients ont eu une toxicité tardive de grade 5 de type rectorragie sur trouble de la coagulation en lien avec un surdosage en AVK (INR > 9) pour l'un et une thrombopénie de grade 4 pour l'autre, liée à un syndrome myélodysplasique. Les toxicités tardives GU et GI n'étaient pas connues pour 8 et 9 patients respectivement. Sur les 161 patients traités en RCMI, 25 (15.5 %) ont présenté une toxicité tardive GU de grade 2, 11 (6.8 %) une toxicité tardive GU de grade 3, 15 (9.3%) une toxicité tardive GI de grade 2 et 0 toxicité tardive GI de grade 3 n'a été déclarée. Aucune toxicité tardive de grade 4 ou 5 n'a été reportée. Les toxicités GU tardives décrites correspondaient principalement à une augmentation de la fréquence des mictions, des hématuries et des impériosités mictionnelles, tandis que les toxicités GI correspondaient surtout à des rectorragies et des diarrhées.

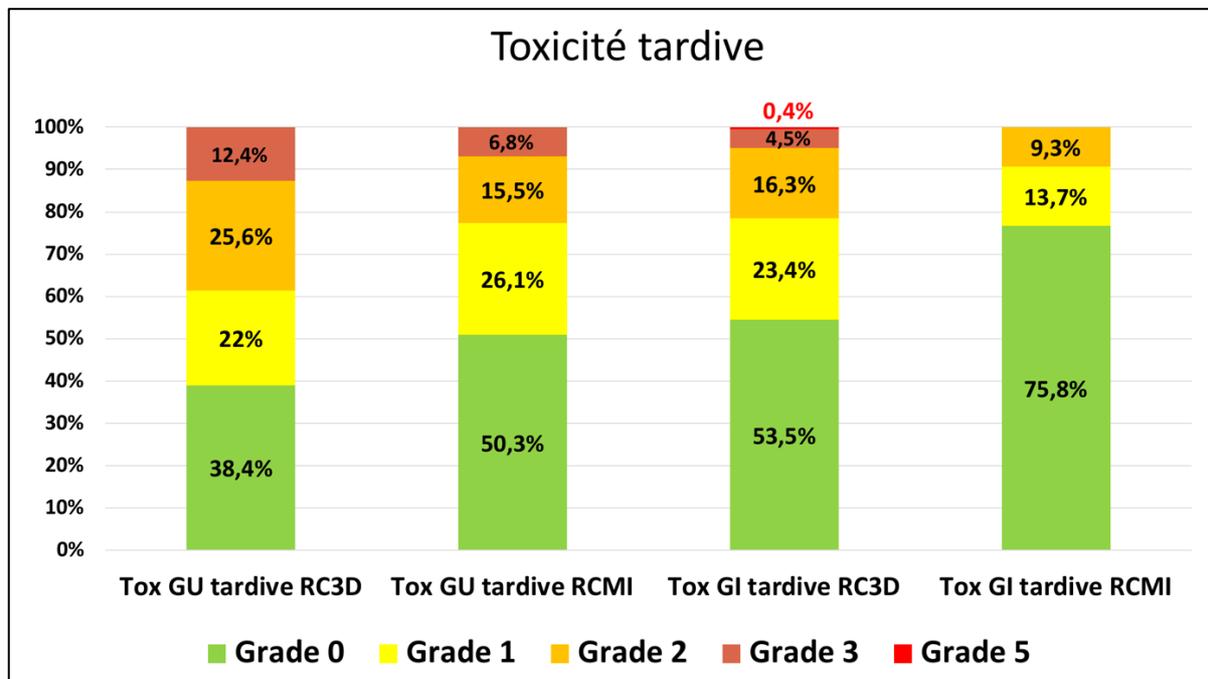


Fig. 17 : Diagramme des toxicités tardives urinaires (GU) et digestives (GI) : RC3D vs RCMI

3. Statut en fin d'étude

Sur les 669 patients suivis, 332 (49.6%) étaient en vie sans maladie, 48 (7.2%) avec une récurrence biochimique, 43 (6.4%) avec une récurrence locale, 11 (1.6%) avec une récurrence régionale, 23 (3.4%) avec une récurrence métastatique. Vingt-huit malades étaient perdus de vue (4.2%), dont 2 avaient fait une récurrence.

Les causes de décès étaient les suivantes : cancer de la prostate (46/6.9%), maladie intercurrente (79/11.8%) dont 11 avaient eu une récurrence, autre cancer (39/5.8%) dont 8 avaient eu une récurrence, cause inconnue (18/2.7%) dont 7 avaient eu une récurrence, toxicité de grade 5 liée au traitement comme décrit précédemment (2/0.3%).

Parmi les 382 patients ayant reçu une HT associée à l'irradiation, 43 (37.1%) sont décédés d'une maladie intercurrente. Dans le groupe des 287 patients sans HT, 36 (39.1%) sont décédés de maladie intercurrente, ce qui ne semble pas montrer une majoration de la toxicité cardiovasculaire liée à l'HT, bien qu'aucune analyse de ce type de décès n'ait été réalisée.

4. Second cancer

Lors du suivi, 25 patients (3.7%) ont présenté un second cancer en région pelvienne, au niveau vésical ou colorectal. Parmi eux, 4 patients ont également présenté un second cancer en dehors du pelvis durant le suivi. Plusieurs de ces patients avaient des antécédents de polypes de vessie réséqués avant l'irradiation et nous n'avons relevé les facteurs de risques des cancers de vessie ou colorectaux de notre population, limitant l'interprétation de ces données.

IV. Discussion

1. Limites

Cette étude rétrospective a recruté 669 patients, dont certains inclus dans des essais randomisés de phase III de l'EORTC auxquels ont participé les Cliniques Universitaires d'Urologie et de Radiothérapie. Le suivi clinique et biologique des patients traités par radiothérapie a été partagé avec l'équipe d'urologie et/ou les spécialistes de ville et grâce aux questionnaires destinés aux médecins traitants, nous avons pu mettre à jour la surveillance des patients ce qui explique le faible pourcentage de perdus de vue : 4.2%. Du fait d'un intervalle de 15 ans entre les premiers et les derniers patients inclus, les modalités de diagnostic et de traitement ont changé. Le score de Gleason et la classification TNM ont été modifiés. La classification ISUP classe aujourd'hui le grade de Gleason 1 et 2 en grade 3. Le stade cT, a été relevé sur les observations cliniques tel qu'il était défini par l'examen clinique du radiothérapeute. Les lésions cT2a de la 6^{ème} classification TNM (1997) ont été classées en stade cT2b dans la 7^{ème} classification AJCC (2009). Concernant le dosage des taux de PSA, la mise en place du dosage ultrasensible durant l'intervalle de 15 ans a modifié les pratiques diagnostiques. Les doses ont été majorées de par l'impact de l'escalade de dose : les patients traités en RCMI avec IGRT à partir de 2010 recevaient 74 à 80 Gy contre 70 à 76 Gy en RC3D entre 2000 et 2010. Le diagnostic précoce de la récurrence selon les critères de Phoenix et le traitement rapide ont probablement impacté les résultats de survie globale.

L'analyse de la toxicité est sujette à des imprécisions par une évaluation rétrospective selon les critères CTCAE v4.03 d'où le risque d'erreur pour distinguer les grades 1 des grades 2, qui peuvent parfois être sous-évaluées, notamment pour les patients ayant interrompu le suivi au CHUGA. En revanche, la connaissance des toxicités de grade 3 ou plus, était plus aisée du fait d'une prise en charge justifiant habituellement d'une intervention. Nous n'avons pas

analysé la toxicité concernant la fonction sexuelle (questionnaire IIEF) à cause de la méthodologie exigeante avant, pendant, et à distance du traitement.

2. Résultats carcinologiques

Notre étude se base sur la classification de l'EAU : la survie globale décroît en fonction de l'augmentation du risque [121], mais les taux rapportés restent relativement élevés, y compris pour les stades localement avancés. Ceci est probablement lié à l'escalade de dose, à l'irradiation ganglionnaire pelvienne et l'association radio-hormonothérapie de 6 mois (risque intermédiaire), 3 ans (haut risque) et de 5 ans (extension ganglionnaire pelvienne). Par ailleurs, entre 2000 et 2015, diagnostic et traitement des rechutes ont été optimisés : diagnostic par IRM et PET-CT à la Choline, HIFU, curiethérapie, de rattrapage à l'iode 125, radiothérapie stéréotaxique, traitement systémique des maladies résistantes à la castration avec l'avènement des hormonothérapies de seconde génération telles que l'Acétate d'Abiratérone ou l'Enzalutamide ou des nouvelles chimiothérapies telles que le Cabazitaxel [23,122].

La survie globale (SG) est supérieure à 90% à 5 ans, et autour de 75% à 10 ans pour les cancers localisés, et de 68.72% à 10 ans pour les cancers localement avancés T3-T4 N0M0 et cN1 ou pN1 ($p < 0.05$). Concernant la survie spécifique (SS), on remarque un taux à 5 ans autour de 100% pour les patients avec un risque de récurrence faible ou intermédiaires. Pour les patients à haut-risque et les stades localement avancés, parfois encore sous hormonothérapie à 5 ans, la SS se situe autour de 95%. A 10 ans la survie reste supérieure à 90% pour les risques faibles et intermédiaires, et chute à 85% pour les haut risques et 76% pour les stades localement avancés ($p < 0.05$).

La survie sans récurrence biochimique (SSRB) à 5 ans varie selon les groupes, avec des taux de 96% pour les faibles risques, 84% pour les risques intermédiaires, et environ 77% pour les

hauts risques et les stades localement avancés ($p < 0.05$). Le délai médian de récurrence biochimique dans notre étude était de 5 ans. A 10 ans, ces taux sont d'environ 77% pour les faibles risques, 70% pour les risques intermédiaires et 60% pour les hauts risques ($p < 0.05$ sauf pour la SSRB à 10 ans du groupe localement avancé où $p = 0.05$). En séparant le groupe à risque intermédiaire selon les scores de Gleason $7 = 3 + 4$ (groupe ISUP 2) ou $7 = 4 + 3$ (groupe ISUP 3), nous avons constaté une différence dans les SSRB en faveur du groupe ISUP 2 (86% versus 76% à 5 ans et 71% versus 65% à 10 ans), non significative. Cela étant lié à un nombre de patients insuffisant dans le groupe 3 ($n = 55$).

La survie sans récurrence locale à 5 ans est d'environ 100% pour les faibles risques, et autour de 95% pour les autres groupes. A 10 ans, elle reste supérieure à 90% pour les faibles risques, et autour de 85% pour les autres groupes. La survie sans récurrence loco-régionale à 5 ans est d'environ 100% pour les faibles risques, et 95% pour les autres groupes. A 10 ans, celle-ci chute à 90% pour les faibles risques, et autour de 80% pour les autres groupes ($p < 0.05$). La survie sans récurrence métastatique à 5 ans diffère de façon significative selon les groupes, avec un taux de 100% pour les faibles risques, d'environ 96% pour les risques intermédiaires, 92% pour les hauts risques, et 87% pour les stades localement avancés. A 10 ans, elle diffère de façon significative selon chaque groupe avec un taux de 95% pour les risques faibles, 93% pour les risque intermédiaires, 86% pour les hauts risques localisés, et presque 82% pour les stades localement avancés ($p < 0.05$). La survie sans récurrence clinique est également cohérente en fonction du risque avec à 5 ans, des taux d'environ 99% pour les faibles risques, 91% pour les risques intermédiaires, 88% pour les hauts risques, et 83% pour les stades localement avancés. A 10 ans, cette survie est d'environ 90% pour les faibles risques, 76% pour les risques intermédiaires, 74% pour les hauts risques, et 70% pour les localement avancés ($p < 0.05$).

La SS des stades localisés à faible risque de 92% à 10 ans, est inférieure à la SS de l'étude PROTECT, supérieure à 98.8% [64], mais reste supérieure à la SS que l'on peut retrouver dans l'essai 0415 du RTOG, autour de 85%, chez ce même type de patients [104]. En comparaison aux survies sans récurrence à 5 ans de l'étude de l'EORTC 22991 publiée par Bolla et al. concernant des patients avec cancer localisé à risque intermédiaire (75%) ou à haut-risque (25%) nos résultats sont superposables, avec une SSRB à 5 ans de 88.72% pour ceux traités par RT-HT dans notre étude, versus 84.75% dans l'essai EORTC [67].

Concernant les patients avec cancer localement avancé traités par RT-HT de longue durée, les survies à 10 ans de notre étude sont supérieures aux taux de l'essai 22863 de l'EORTC - conduit de 1986 à 1995- avec respectivement 68.72% versus 58.10% de SG, et 76% versus 69.6% de SS [71]. Dans l'étude de l'EORTC, 11% des patients avaient une atteinte ganglionnaire versus 22% dans notre population de patients avec un cancer localement avancé. Ces patients ont reçu 5 ans d'HT en association à la RT au CHUGA, contre 3 ans dans l'étude de l'EORTC.

3. Toxicité

La réduction des toxicités rapportée en RCMI comparativement à la RC3D est probablement liée à la réduction des volumes de rectum et de vessie recevant de fortes doses d'irradiation (*tableaux II et III*), à la réduction des marges de traitement, et à l'imagerie quotidienne guidant la radiothérapie avec le système Exatrac® permettant un positionnement précis des patients et de la prostate à l'aide des grains d'or implantés préalablement au traitement. Nous avons retrouvé 29.4% de toxicité aiguë GU de grade ≥ 2 et 8.9% de toxicité aiguë GI de grade ≥ 2 en RC3D contre 23.6% de toxicité aiguë GU de grade ≥ 2 et 5.6% de toxicité aiguë GI de grade ≥ 2 en RCMI avec IGRT. De la même manière, les toxicités tardives GU de grade ≥ 2 sont passées de 38% à 22.3% entre la RC3D et la RCMI avec IGRT, tandis que les toxicités

tardives GI de grade ≥ 2 sont passées de 21.2% à 9.3% entre la RC3D et la RCMI avec IGRT. Aucune toxicité tardive GI de grade 3 n'a été observé en RCMI.

Chez 15 patients, une toxicité urinaire tardive de grade 3 a été rapportée (hématurie principalement) dont le bilan a mis en évidence des polypes de vessie à l'origine des saignements. Les deux décès (grade 5) étaient liés à des rectorragies avec surdosage en anti-vitamine K pour le premier patient (INR à 9), et une thrombopénie sévère sur syndrome myélodysplasique en abstention thérapeutique pour le second. Par ailleurs, de nombreux patients avaient déjà des troubles mictionnels avant le traitement, avec un score IPSS dégradé dont nous n'avons pas tenu compte lors de l'analyse des toxicités. Ceci a probablement abouti à une surévaluation des toxicités GU. Les toxicités aiguës étaient uniquement décrites lors du traitement et sont probablement sous estimées. La majorité des patients étaient revus 2 à 6 mois après la fin du traitement : en cas de toxicité de grade 1 ou 2 les premières semaines et premiers mois après la fin de la RT, celle-ci n'était pas forcément rapportée.

4. Évolution des techniques

La SSRB à 5 ans selon la technique de RT pour l'ensemble de la population était de 84.14% en RC3D ($p = 0.02$, IC95% : 80.57 – 87.11) et 84.66% en RCMI ($p = 0.03$, IC95% : 76.35 – 90.23). Si la RCMI ne montre pas de bénéfice concernant la survie, elle apporte un réel intérêt du point de vue dosimétrique, et dans la réduction des toxicités urinaires et digestives à la phase aiguë ou tardive. Par ailleurs, la RCMI avec IGRT a permis l'escalade de dose aux doses actuelles de RT (78-80 Gy), sans majoration des toxicités.

Le bénéfice apporté par la RCMI se retrouve également dans la littérature en termes de toxicité. Sveistrup J et al. ont comparé chez 503 patients atteints de cancer de la prostate à haut risque, les toxicités et les SSRB entre la RCMI avec IGRT à 78 Gy (388 patients) et la RC3D à 76 Gy (115 patients), avec une HT de longue durée. La probabilité actuarielle à 2 ans

de développer des toxicités GI de grade ≥ 2 était de 57.3% en RC3D contre 5.8% en RCMI avec IGRT ($p < 0.001$), tandis que la probabilité de toxicité GU était respectivement de 41.8% et 29.7% ($p = 0.011$). En analyse multivariée, la RC3D était associée à une augmentation significative du risque de toxicité GI et GU de grade ≥ 2 . En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence en SSRB à 3 ans entre les 2 techniques [123].

Wortel et al. ont comparé la distribution de dose aux OAR et la toxicité aiguë GI et GU, chez 215 patients traités en RC3D et 260 patients traités en RCMI pour des cancers localisés de la prostate à la dose de 78 Gy en 39 fractions. Les toxicités étaient rapportées par des questionnaires à J0, J20, J30 et J90. Les volumes médians recevant de 5 à 75 Gy étaient significativement plus bas ($p < 0.001$) en RCMI avec IGRT pour le rectum et la vessie notamment, avec par ailleurs des doses moyennes au rectum et à la vessie entre la RCMI avec IGRT et la RC3D de 34.4 Gy versus 47.3 Gy ($p < 0.001$), et 33.1 Gy versus 43.2 Gy ($p < 0.001$) respectivement. Il y avait significativement moins de toxicité de grade ≥ 2 de type anorectite, fréquence des selles ≥ 6 /jour, pollakiurie ≥ 12 /jour. Au total, la RCMI avec IGRT apportait significativement moins de toxicité GI de grade ≥ 2 (29% versus 49%, respectivement, $p = 0.002$) et GU (38% vs 48%, respectivement, $p = 0.009$) [124]. Une actualisation des données de cette étude a permis d'évaluer chez 431 patients la toxicité tardive. Ainsi, à 5 ans, il y avait 24.9% de toxicité GI de grade ≥ 2 en RCMI avec IGRT contre 37.6% en RC3D (HR à 0.59, $p = 0.005$), avec une diminution significative de la rectite post radique (HR à 0.37, $p = 0.047$) et de l'augmentation de la fréquence des selles (HR à 0.23, $p < 0.001$). Les toxicités GU de grade ≥ 2 à 5 ans étaient comparables avec des taux de 46.2 % en RCMI avec IGRT et 36.4% en RC3D (HR à 1.19, $p = 0.33$). Les autres facteurs prédictifs de toxicité de grade ≥ 2 ($p < 0.01$) étaient la symptomatologie pré traitement, la toxicité aiguë et l'âge [125].

5. Hormonothérapie

Les patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire selon la classification de D'Amico et traités par radiothérapie exclusive (RT) dans notre étude ont une survie sans récurrence biochimique (SSRB) à 10 ans plus faible que ceux traités par radio-hormonothérapie (RT-HT) de courte durée (64.49% versus 81.81% respectivement, $p = 0.05$). Cela ne peut être confirmé, du fait d'un test du log-rank non valide lié au croisement des courbes (figure 13), mais ces données concordent avec les résultats des nombreuses études dont l'essai 22991 de l'EORTC [67]. Dans notre étude, 132 patients du groupe à risque intermédiaire ont été traités par RT exclusive et 108 par RT-HT. Nous n'avons pas noté de différence dans les caractéristiques de ces patients ou de leur maladie pouvant expliquer l'indication de l'association RT-HT (taux de PSA ou scores de Gleason plus élevés, ou stades cliniques plus avancés). Ces résultats devraient nous inciter à proposer de façon systématique une radio-hormonothérapie de courte durée pour les patients à risque intermédiaire, tout en sélectionnant les patients selon leur risque cardio vasculaire. De nouvelles études seront nécessaires pour évaluer le bénéfice de la radio-hormonothérapie de courte durée selon la nouvelle classification ISUP. Le groupe ISUP 3 (ancien Gleason 4 + 3), correspondant aux tumeurs moyennement différenciées, bénéficiera très certainement de la RT-HT, mais l'impact pour le groupes ISUP 2 (ancien Gleason 3 + 4) correspondant aux tumeurs bien à moyennement différenciées, est à évaluer.

6. Second cancer

Dans cette étude, 25 patients (3.7%) ont déclaré un second cancer après radiothérapie dans la région pelvienne (cancer vésical ou colorectal). Plusieurs de ces patients avaient des antécédents de polypes de vessie réséqués avant le traitement du cancer de la prostate. Par ailleurs, nous n'avons pas relevé les facteurs de risque de cancer de vessie tels que le tabagisme ou les expositions professionnelles, et la plupart de ces seconds cancers sont

survenus peu de temps après le traitement de RT. Nous n'avons pas non plus rapporté les facteurs de risque des cancers colorectaux dans notre population. Bien qu'il soit probable que la RT majore le risque de second cancer en région irradiée, il est donc difficile d'établir un lien de causalité, comme le confirme les données d'une revue de la littérature de 2014 [126]. Le délai théorique relativement long d'apparition des cancers radio induits en fait une complication rare, puisque l'âge moyen des patients irradiés est supérieur à 70 ans. Les patients jeunes sont plus fréquemment opérés par prostatectomie radicale. Cependant, l'espérance de vie augmente régulièrement, ce qui pourrait rendre ces complications plus fréquentes. Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur l'impact de la RCMi dans cette situation.

7. Traitement des rechutes

Dans notre étude, la majorité des rechutes biochimiques et/ou cliniques ont été traitées par hormonothérapie. Cependant, l'évolution des techniques d'imagerie (IRM multi paramétrique, PET-CT à la Choline et au PSMA), la réalisation de biopsies ciblées avec fusion des images d'ultrasons et d'IRM, et l'évolution des techniques de traitements (curiethérapie de bas ou haut débit de dose, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), radiothérapie stéréotaxique) bouleversent actuellement les pratiques et certainement la survie de ces patients. En effet, la découverte de lésions cibles à l'imagerie pour des taux de PSA extrêmement faibles permet de proposer aux patients en rechute locale, régionale, ou à distance, des traitements ablatifs avec très peu de toxicité. Nous pouvons prendre l'exemple de l'essai CAPRICUR, qui est un essai de phase 2, ouvert notamment au CHU de Grenoble, évaluant l'intérêt d'une curiethérapie de rattrapage des récidives intra prostatiques confirmées par biopsie. Pour proposer ce type de traitement, un bilan urinaire et digestif est nécessaire, avec notamment une cystoscopie et une rectoscopie pour sélectionner les patients et exclure ceux ayant une cystite ou une rectite radique. Afin de réduire le risque de toxicité rectale, de

l'acide hyaluronique est injecté dans l'espace entre la prostate et le rectum, permettant d'éloigner la paroi antérieure du rectum.

V. Conclusion

La survie des patients traités par radiothérapie externe, avec ou sans hormonothérapie, pour des cancers de la prostate localisés ou localement avancés au sein de la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie du CHU de Grenoble entre 2000 et 2015 est conforme aux données de la littérature. L'association radio-hormonothérapie prend une part prépondérante dans la survie, conformément aux essais randomisés de phase III 22863, 22961 et 22991 de l'EORTC coordonnés par le Professeur Bolla ; les aires ganglionnaires pelviennes étaient systématiquement irradiées pour les cancers localement avancés. A 10 ans, la survie spécifique est supérieure à 90% pour les stades localisés à risque faible et intermédiaire ($p = 0.03$, IC95% : 82.90 – 96.45), supérieure à 80% pour les hauts risques localisés ($p = 0.04$, IC95% : 74.69 – 91.12), et supérieure à 75% pour les stades localement avancés incluant les envahissements ganglionnaires pelviens ($p < 0.05$, IC95% : 64.67 – 84.26). La survie sans récurrence clinique à 10 ans est également supérieure à 90% pour les cancers à faible risque faible ($p = 0.03$, IC95% : 81.76 – 94.82), supérieure à 75% pour les cancers à risque intermédiaire ($p = 0.03$, IC95% : 68.75 – 82.49), et supérieure à 70% pour les cancers à haut risque et les cancers localement avancés ($p < 0.05$, IC95% : 60.02 – 81.32).

La toxicité urinaire tardive est améliorée par la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'imagerie (RCMI avec IGRT) avec des taux de toxicité de grade 2 et 3 de 15.5% et 6.8% respectivement, contre 25.6% et 12.4% en RC3D ; il en est de même pour la toxicité rectale, avec des taux de grade 2 et 3 de 9.3% et 0% respectivement en RCMI avec IGRT contre 16.3% et 4.5% en RC3D.

Au CHUGA, les traitements sont réalisés depuis 2015 par Tomothérapie (Accuray®), permettant une RCMI dynamique avec irradiation hélicoïdale assurant un repositionnement très précis grâce à une imagerie embarquée de haute énergie (MVCT) effectuée avant chaque séance, avec vérification quotidienne de la réplétion vésicale et rectale afin d'optimiser la reproductibilité des traitements. La prise en charge diagnostique et thérapeutique parfois complexe des patients en lien avec le développement de nouvelles techniques et la pluridisciplinarité de la prise en charge ont fait instaurer depuis un an, à la demande du Professeur Descotes, la mise en place d'une consultation pluridisciplinaire. De nouvelles associations radiothérapie-traitements systémiques sont en cours d'évaluation, tel le blocage androgénique complet avec l'Apalutamide, inhibiteur compétitif des récepteurs à androgène, qui a montré un réel intérêt chez les patients à haut risque métastatique [127].

THÈSE SOUTENUE PAR : JOHAN KRISTIENSEN

Évaluation du traitement par radiothérapie externe chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate entre 2000 et 2015 au CHU de Grenoble

La radiothérapie externe avec ou sans hormonothérapie et la chirurgie, sont les traitements de référence du cancer de la prostate non métastatique. L'objectif de ce travail rétrospectif était de rendre compte de la survie à 10 ans et de la toxicité d'une série de 669 patients traités par radiothérapie pour un cancer localisé ou localement avancé de la prostate à la Clinique Universitaire de Radiothérapie (Pr M. Bolla, Pr J. Balosso) du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, en collaboration avec la Clinique Universitaire d'Urologie (Pr J.-J. Rambeaud, Pr J.L. Descotes).

La classification TNM (2009) et la classification de d'Amico ont permis de dénombrer 139 patients porteurs d'un cancer localisé à faible risque (FR), 240 patients avec cancer localisé à risque intermédiaire (RI), 164 patients avec un cancer localisé à haut-risque (HR), et 126 patients porteurs d'un cancer localement avancé (LA), dont 28 avec extension ganglionnaire pelvienne, tous pris en charge entre 2000 et 2015. La RT était conformationnelle 3D (RC3D) de 2000 à 2010, puis avec modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) au-delà. L'hormonothérapie adjuvante par agoniste de la LHRH était parfois prescrite dans les cancers à risque intermédiaire (RI), et l'était systématiquement pour les cancers à haut-risque (HR) pendant 3 ans, ou 5 ans en cas d'extension ganglionnaire régionale.

Le recul médian était de 101 mois et la moyenne d'âge de 72 ans. La survie globale à 10 ans était de 74% pour les FR et RI, 77% pour les HR, et 69% pour les LA ($p < 0.05$). La survie spécifique à 10 ans était respectivement de 92%, 93%, 85% et 76% pour les FR, RI, HR et LA ($p < 0.05$), tandis que la survie sans récurrence clinique à 10 ans était respectivement de 90%, 76%, 74% et 70% ($p < 0.05$). Les taux de toxicité tardive urinaire de grade 2-3 selon les critères CTCAE v4.03 étaient respectivement de 25.6% et 12.4% en RC3D contre 15.5% et 6.8% en RCMI. Les taux de toxicité digestive tardive de grade 2-3 étaient respectivement de 16.3% et 4.5% en RC3D contre 9.3% et 0% en RCMI.

Les taux de survie globale et spécifique à 10 ans sont relativement élevés, respectivement de 73.11% et 87.52%. L'approche pluridisciplinaire, la rigueur de la classification et des indications, le partenariat avec la recherche clinique, l'association radio-hormonothérapie et l'irradiation ganglionnaire pelvienne ont joué un rôle certain. La RCMI avec IGRT a réduit la toxicité tardive et a permis l'escalade de dose. L'optimisation technologique, l'évolution des manipulations hormonales, et la poursuite d'une collaboration pluridisciplinaire devraient concourir à une amélioration des résultats à long terme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 08/06/2018

**LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE**

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Jean-Pierre ROMANET

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE**



Pr. Jacques BALOSSO

Références

- [1] Chevalier JM. La radiothérapie transcutanée dans le cancer de la prostate au stade loco-régional : à propos d'une étude de 122 cas. Thèse 1990GRE15053 ; 1990.
- [2] Mathonnet E. L'irradiation externe pelvienne après prostatectomie radicale dans les stades pT3 N0 (UICC 1983) : résultats préliminaires. Thèse 1994GRE15022 ; 1994.
- [3] Verry C. 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.
- [4] INCa. Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, Avril 2017.
- [5] Leone N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2015. 62 p.
- [6] Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
- [7] Cowppli-Bony A et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 - Tumeurs solides. Partenariat Francim /HCL/InVS/INCa. Février 2016.
- [8] Allemani, C et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2013; 2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*, 2017, 385(9972), 977–1010.
- [9] Cussenot O et al. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate médecine sciences ; Médecine Sciences, vol. 20, n° 5, 2004, p. 562-568.
- [10] Richman EL et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. *JAMA Intern Med*. 2013 Jun 10:1-8.
- [11] P Kheirandish et al. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011 Aug 9; 105(4): 481–485.
- [12] Kenfield SA et al. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*. 2011; 305(24):2548-55.
- [13] Carvalhal GF et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 (161):835.
- [14] Roddam AW et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48:386-99

- [15] Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-61
- [16] Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324(17):1156-61.
- [17] Audenet F et al. How to select the best candidates for prostate biopsies? The role of traditional tools and contribution of new biomarkers in prostate cancer; *Prog Urol*. 2011 May; 21 Suppl 3: S88-92.
- [18] Houlgatte A et al. Place du -2proPSA et de l'index phi dans la détection précoce du cancer de prostate : Evaluation sur une série de 452 patients ; *Prog Urol*, 2012, 22, 5, 279-28.
- [19] Heidenreich A et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53(1):68-80.
- [20] Gregori A et al. Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of Gleason score and tumor site. *Urol Int* 2001; 66: 66.
- [21] Athanazio D et al. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology*. 2017 Jun; 70(7):1098-1106.
- [22] Kryvenko ON et al. Changes in prostate cancer grading: Including a new patient-centric grading system; *Prostate* 2016 Apr; 76(5):427-33.
- [23] Mottet N et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr; 71(4):618-629.
- [24] Humphrey P et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul ; 70(1):106-119.
- [25] Villers A et al. Indication et stratégie de nouvelles biopsies après diagnostic de néoplasie intra-épithéliale prostatique *Progrès en Urologie* (2000), 10, 1267-1270.
- [26] Wei C et al. Performance characteristics of transrectal shear wave elastography (SWE) imaging in the evaluation of clinically localised prostate cancer: a prospective study. *J Urol*. 2018 Mar 29. pii: S0022-5347(18)42856-X.
- [27] Hovels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008; 63(4):387-95.
- [28] Kozlowski P et al. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis-- correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 24(1):108-13.
- [29] Albert T et al. Value of MRI in detection of extracapsular extension in prostate cancer: a prospective study comparing imaging and histology. *Prog Urol*. 2014 Feb; 24(2):102-7.

- [30] Ahmed HU et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017 Jul 22; 390(10092):362.
- [31] Van Leeuwen PJ et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU Int.* 2017 Dec; 120(6):774-781.
- [32] Carlaw KR et al. Evaluation of the changing landscape of prostate cancer diagnosis and management from 2005 to 2016. *Prostate Int.* 2017 Dec; 5(4):130-134.
- [33] Even-Sapir E et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18f-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006; 47:287-97.
- [34] Souvatzoglou M et al. The Sensitivity of [11C] Choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin Cancer Res* 2011; 17:3751-9.
- [35] Beheshti M et al. 18F-choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high-risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010; 254:925 - 33.
- [36] Contractor K et al. Use of [11C] Choline PET-CT as a non-invasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clin Cancer Res* 2011; 17:7673-83.
- [37] Schiavina R et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008; 54:392-401.
- [38] Kjölhede H et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110:1501-6.
- [39] Poulsen M et al. 18F-fluoromethylcholine FCH positron emission tomography/computed tomography PET/CT for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012; 110:1666-71.
- [40] Evangelista L et al. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate-to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 63:1040-8.
- [41] Graute V et al. Relationship between PSA kinetics and [18F] Fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:271-82.
- [42] Giovacchini G et al. Prostate-specific antigen velocity versus prostate-specific antigen doubling time for prediction of 11C-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after prostatectomy. *Clin Nucl Med.* 2012 Apr; 37(4):325-31.

- [43] Evangelista L et al. New Clinical Indications for (18) F/ (11) C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature' *Eur Urol*. 2016 Jul; 70(1):161-175.
- [44] Sterzing F et al. (68) Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan; 43(1):34-41.
- [45] Mansi R et al. Bombesin-Targeted PET of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct; 57 (Suppl 3):67S-72.
- [46] Jadvar H et al. Competitive advantage of PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2014 Jan; 83(1):84-94.
- [47] Briganti A et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006; 49:1019-26.
- [48] Allaf ME et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 172:1840-4.
- [49] Briganti A et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55:1251-65.
- [50] Joslyn SA et al. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68:121-5.
- [51] Heidenreich A et al. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52:29-37.
- [52] Briganti A et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007; 69:147-51.
- [53] Wagner M et al. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer-therapeutic? *J Urol* 2008; 179:408-13.
- [54] Wei JT et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000 Dec 20; 56(6):899-905.
- [55] Sanda MG et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20; 358(12):1250-61.
- [56] Sobin LH et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edition. Wiley-Blackwell, 2009:243-8.
- [57] Amin M et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Springer. 2017; 17, 1032.

[58] D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16; 280(11):969-74.

[59] Nguyen PL et al. Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1; 74(1):104-9.

[60] Partin AW et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec; 58(6):843-8

[61] Briganti A et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2006; 49: 1019–1027

[62] Matthew R et al. The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 June; 173(6) : 1938–1942.

[63] Guide ALD n° 30 : Cancer de la prostate - HAS– 2012

[64] Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375(15):1415-1424.

[65] Klotz L et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20; 33(3):272-7.

[66] Michalski JM et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients with Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 15.

[67] Bolla M et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016 May 20; 34 (15):1748-56.

[68] Aaron D et al. Evaluation of the effectiveness of adding androgen deprivation to modern dose-escalated radiotherapy for men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2016; 122:2341–2349.

[69] Dong Y et al. The need for androgen deprivation therapy in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with dose-escalated external beam radiation therapy. *Can J Urol*. 2017 Feb; 24(1):8656-8662

[70] Dubray, B et al. Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer? Final analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741). *Journal of Clinical Oncology*, (2016) 34 (15_suppl), 5021.

[71] Bolla M et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov; 11(11):1066-73.

- [72] Mason, M et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2015). 33(19), 2143–2150.
- [73] Bolla M et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11; 360(24):2516-27.
- [74] Ennis RD et al. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 20; 36(12):1192-1198.
- [75] Morgan SC et al. Local treatment of metastatic cancer--killing the seed or disturbing the soil? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jun 7; 8(8):504-6.
- [76] Rusthoven CG et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1 ;88(5):1064-73.
- [77] James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19; 387(10024):1163-77.
- [78] Bayley A et al. Clinical application of high-dose, image-guided intensity-modulated radiotherapy in high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1; 77(2):477-83.
- [79] Adkison JB et al. Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated RCMi for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1; 82(1):184-90.
- [80] Messing EM et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9; 341(24):1781-8.
- [81] Messing EM et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7(6):472-9.
- [82] Rusthoven CG et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1; 88(5):1064-73.
- [83] Kaplan JR et al. Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013 Jun; 111(8):1208-14.
- [84] Zagars GK et al. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology*. 2001 Aug; 58(2):233-9.

- [85] Briganti A et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011 May; 59(5):832-40.
- [86] Da Pozzo LF et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol*. 2009 May; 55(5): 1003-11.
- [87] Ficarra V et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55(5):1037-63.
- [88] Carlaw KR et al. Evaluation of the changing landscape of prostate cancer diagnosis and management from 2005 to 2016. *Prostate Int*. 2017 Dec; 5(4):130-134.
- [89] Wilt TJ et al: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367: 203-213, 2012.
- [90] Wilt TJ et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13; 377(2):132-142.
- [91] Marien TP et al. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int*. 2008; 102(11):1581-4.
- [92] Chen C et al. Comparisons of health-related quality of life among surgery and radiotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Oct 5; 8(58):99057-99065.
- [93] Thompson IM et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296(19):2329-35.
- [94] Bolla M et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005; 366(9485):572-8.
- [95] Thompson IM et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009; 181(3):956-62.
- [96] Wiegel T et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20; 27(18):2924-30.
- [97] Carrie C et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun ; 17(6):747-756.
- [98] HAS. RT conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal. Actualisation du rapport de 2006. Haute Autorité de santé, 2015.

- [99] Dearnaley DP et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr; 15(4):464-73.
- [100] Beckendorf V et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5- year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1056-63.
- [101] Kuban DA et al. Long- term results of the M. D. Anderson randomized dose- escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:67-74.
- [102] Zapatero A et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar; 16(3):320-7.
- [103] Hennequin C et al. Alpha/beta ratio revisited in the era of hypofractionation. *Cancer Radiother.* 2013 Oct; 17(5-6):344-8.
- [104] Lee WR et al. Randomized phase III non-inferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 10; 34(20):2325-32.
- [105] Wilkins A et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2015 Dec; 16(16):1605-16.
- [106] Supiot S et al. Profit (Prostate Fractionated Irradiation Trial): résultats d'une étude internationale randomisée comparant deux schémas d'irradiation des cancers de prostate de risque intermédiaire. *Prog Urol.* 2016 Nov; (26); 793-794.
- [107] Incrocci L et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Incrocci L et al. *Lancet Oncol.* 2016 Aug; 17(8):1061-1069.
- [108] King CR et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013 Nov; 109(2):217-21.
- [109] Pasquier D et al. Hypofractionated stereotactic boost in intermediate risk prostate carcinoma: Preliminary results of a multicenter phase II trial (CKNO-PRO). *PLoS One.* 2017 Nov 30; 12(11): e0187794.
- [110] Rodda S et al. ASCENDE-RT: An analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 1; 98(3):581-589.

- [111] Kishan AU et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA*. 2018 Mar 6; 319(9):896-905.
- [112] Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31; 337(5):295-300
- [113] Bolla M et al. High-risk prostate cancer: combination of high-dose, high-precision radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Curr Opin Urol*. 2013 Jul; 23(4):349-54.
- [114] Nguyen PL et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011 Dec 7; 306(21):2359-66.
- [115] Joon DL et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 15;38(5):1071-7
- [116] Bolla M et al. Concurrent and adjuvant docetaxel with three-dimensional conformal radiation therapy plus androgen deprivation for high-risk prostate cancer: preliminary results of a multicentre phase II trial. *Radiother Oncol*. 2010 Nov; 97(2):312-7.
- [117] Fizazi K et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul; 16(7):787-94.
- [118] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03: June 14, 2010.
- [119] Shipley WU et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 65(4), 965–974.
- [120] Kaplan EL et al. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Assn*. 53:457–481, 1958.
- [121] D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969-974, 1998.
- [122] Cornford P et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr; 71(4):630-642
- [123] Sveistrup J et al. Improvement in toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol*. 2014 Feb 4; 9:44.

[124] Wortel RC et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 15; 91(4):737-44.

[125] Wortel RC et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jun 1; 95(2):680-9.

[126] Murray et al. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014 Feb; 110(2): 213–228.

[127] Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12 ;378(15) :1408-1418.

Acronymes et abréviations

- AA : Anti-androgènes.
- A-LHRH : Agoniste de la LHRH.
- CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes.
- DVH : Histogramme dose volume.
- EPN : Engainements périnerveux
- GU : Génito-urinaire
- GI : Gastro intestinal
- HT : Hormonothérapie
- HA : Homme-année.
- HBP : Hypertrophie bénigne de prostate.
- HIFU : Ultrasons focalisés de haute intensité.
- IGRT : Radiothérapie guidée par l'image.
- IRM mp : Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique.
- PA (H) : Personnes-années (hommes).
- PBP : Ponction biopsie de prostate.
- PSA : Antigène spécifique de la prostate.
- PTV: Volume cible prévisionnel.
- RT : Radiothérapie.
- RTUP : Résection transurétrale de prostate.
- RCMI : Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité.
- SRT : Radiothérapie stéréotaxique.
- SSRB : Survie sans récurrence biochimique
- SSRC : Survie sans récurrence clinique
- SSRL : Survie sans récurrence locale
- SSRM : Survie sans récurrence métastatique
- SG : Survie globale
- SS : Survie spécifique
- TEP-CT : Tomographie par émission de positron couplée à une tomographie.
- TPS : Système de planification du traitement.
- TR : Toucher rectal.
- VS : Vésicules séminales

Questionnaire de suivi adressé aux médecins traitants



CLINIQUE UNIVERSITAIRE
DE CANCEROLOGIE - RADIOTHERAPIE

UNITE D'IRRADIATION EXTERNE
-

UNITE D'HOSPITALISATION

Dr. Médecin traitant

A Grenoble,
Le ... / .. / 2017

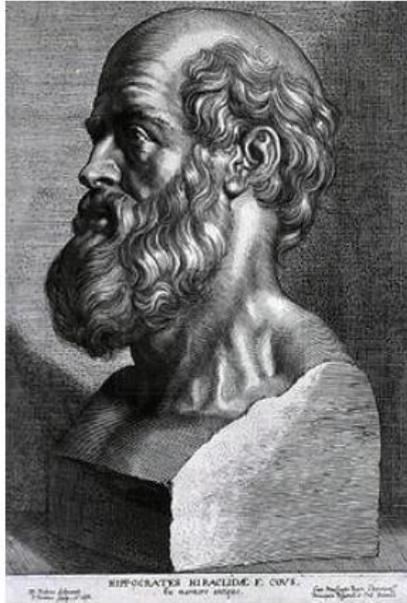
Cher Monsieur, chère Madame

Dans le cadre de la thèse de Médecine de notre interne Monsieur Johan Kristiansen, ayant trait aux résultats de la radiothérapie exclusive de patients traités depuis 2000 pour un cancer de la prostate localisé ou localement avancé, nous devrions mettre à jour les observations de patients qui ont pu échapper à notre surveillance, raison pour laquelle nous nous permettons de vous solliciter. Auriez-vous l'amabilité de bien vouloir nous fournir, si cela vous est possible, les renseignements concernant Mr. Prénom Nom né le .. / .. / 19...

- Date de votre dernière consultation : .. / .. / 20 ..
- Statut clinique lors de la consultation :
 - En rémission complète : Oui Non
 - En vie avec cancer : Oui Non
- Date de la rechute : .. / .. / 20 ..
- Site de la rechute : - Locale
 - Ganglionnaire pelvienne
 - A distance
- Valeur du dernier dosage de PSA total : ng/ml
- Date du dernier dosage de PSA : .. / .. / 20 ..
- Date du décès : .. / .. / 20 ..
 - Du à cancer de la prostate : Oui Non
 - Du à maladie intercurrente : Oui Non
 - Du à autre cancer : Oui Non
 - De cause inconnue : Oui Non

Pourriez-vous renvoyer ce document avec l'enveloppe jointe. En vous remerciant vivement de votre collaboration, veuillez accepter, Cher Monsieur, Chère Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Pr M. Bolla, Dr C. Verry, J. Kristiansen



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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. La radiothérapie avec ou sans hormonothérapie et la chirurgie, sont les traitements de référence des stades localisés ou localement avancés. L'objectif de ce travail rétrospectif était de rendre compte de la survie et de la toxicité à 10 ans d'une série consécutive de 669 patients porteurs de cancer de la prostate de stade localisé et localement avancé, traités par irradiation externe au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes dans la Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie (Pr M. Bolla, Pr J. Balosso), en collaboration avec la Clinique Universitaire d'Urologie (Pr J-J. Rambeaud, Pr J.L. Descotes).

Matériel et méthodes

La classification TNM (2009) et la classification de d'Amico ont permis de dénombrer 139 patients porteurs d'un cancer localisé à faible risque (FR), 240 patients avec cancer localisé à risque intermédiaire (RI), 164 patients porteurs d'un cancer localisé à haut-risque (HR), et 126 patients porteurs d'un cancer localement avancé (LA), dont 28 avec extension ganglionnaire pelvienne, tous pris en charge entre 2000 et 2015. La RT était conformationnelle 3D (RC3D) de 2000 à 2010, puis avec modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) au-delà. L'hormonothérapie adjuvante par agoniste de la LHRH était parfois prescrite dans les cancers à risque intermédiaire (RI) ; elle était systématique pour les cancers à haut-risque (HR) pour une durée de 3 ans, et de 5 ans en cas d'extension ganglionnaire régionale.

Résultats

Le recul médian était de 101 mois [7-210] et la moyenne d'âge de 72 ans [47-84]. La survie globale à 10 ans était de 74% pour les FR et RI, 77% pour les HR, et 69% pour les LA ($p < 0.05$). La survie spécifique à 10 ans était respectivement pour les FR, RI, HR et LA de 92%, 93%, 85% et 76% ($p < 0.05$), tandis que la survie sans récurrence clinique à 10 ans était respectivement pour ces groupes de 90%, 76%, 74% et 70% ($p < 0.05$). Les taux de toxicité tardive urinaire de grade 2-3 selon les critères CTCAE v4.03 étaient respectivement de 25.6% et 12.4% en RC3D contre 15.5% et 6.8% en RCMI. Les taux de toxicité digestive tardive de grade 2 - 3 étaient respectivement de 16.3% et 4.5% en RC3D contre 9.3% et 0% en RCMI.

Conclusion

Les taux de survie globale et spécifique à 10 ans de la cohorte de 669 patients traités par irradiation externe pour cancers localisés ou localement avancés de la prostate sont relativement élevés, respectivement de 73.11% ($p = 0.02$; IC95% : 68.85 - 76.89) et 87.52% ($p = 0.02$; IC95% : 83.58 - 90.57). L'approche pluridisciplinaire, la rigueur de la classification et des indications, le partenariat étroit avec la recherche clinique, ainsi que l'association radio-hormonothérapie de longue durée et l'irradiation ganglionnaire pelvienne systématique dans les cancers localement avancés ont joué un rôle certain. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'image réduit la toxicité tardive et permet l'escalade de dose. L'optimisation technologique et l'évolution des manipulations hormonales devraient concourir à une amélioration à long terme des résultats, avec poursuite d'une collaboration pluridisciplinaire privilégiée avec l'équipe d'Urologie du CHUGA.

Mots clés :

Cancer de la prostate ; Radiothérapie externe ; Hormonothérapie