



HAL
open science

Rechutes locales après curiethérapie de prostate : évaluation des performances diagnostiques de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM et étude dosimétrique des sites de rechute

Vardouhie Karahissarian-Robin

► To cite this version:

Vardouhie Karahissarian-Robin. Rechutes locales après curiethérapie de prostate : évaluation des performances diagnostiques de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM et étude dosimétrique des sites de rechute. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02077454

HAL Id: dumas-02077454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077454>

Submitted on 22 Mar 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. des Sciences Médicales

Année 2018

Thèse N° : 3163

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES Oncologie option Radiothérapie

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2018

Par Vardouhie KARAHISSARLIAN-ROBIN née le 13 octobre 1987 à Erevan (Arménie)

**Rechutes locales après curiethérapie de
prostate :**

Evaluation des performances diagnostiques de l'IRM et de la ¹⁸F-
Choline-TEP/TDM et étude dosimétrique des sites de rechute.

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Paul SARGOS

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Elif HINDIE

Membres du Jury :

Professeur Guy KANTOR	Président
Professeur Emmanuel BUSSIERES	Juge
Professeur Pierre CLAVERE	Juge
Docteur Laurence THOMAS	Juge
Docteur Pascal POMMIER	Juge
Docteur Anne-Laure CAZEAU	Juge

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Département de Radiothérapie
Institut Bergonié, Bordeaux

Merci d'avoir accepté de présider mon jury.

Les semestres passés à vos côtés ont été très enrichissants dans mon parcours.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Paul SARGOS

Praticien Hospitalier
Département de Radiothérapie
Institut Bergonié, Bordeaux

Merci de m'avoir confié ce travail. Tu m'as aidé et soutenu dès mon premier passage en radiothérapie à l'Institut Bergonié. Tes conseils ont été riches en enseignement.

Je suis particulièrement reconnaissante pour, ta réactivité et ta sympathie et ton enseignement.

Merci pour ton aide et ta pédagogie.

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Elife HINDIE

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de Médecine Nucléaire
CHU de Bordeaux

Merci d'avoir relu mon travail et de m'avoir donné votre avis en tant que rapporteur de ma thèse. Votre regard en tant que spécialiste sur le sujet m'a été d'une grande aide.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A notre juge,

Madame Le Docteur Laurence THOMAS

Praticien Hospitalier
Département de Radiothérapie
Institut Bergonié, Bordeaux

Merci pour votre aide et votre soutien tout au long de mon cursus. Votre gentillesse et votre bienveillance sont inestimables. Votre expertise dans ce domaine a été essentielle dans l'aboutissement de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Département d'Oncologie
Institut Bergonié, Bordeaux

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir aidée au commencement de mon internat. Vos conseils et votre soutien m'ont été précieux. Merci de votre présence ce jour.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Département de Radiothérapie
CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur Anne-Laure CAZEAU

Praticien Hospitalier

Département de Médecine Nucléaire

Institut Bergonié, Bordeaux

Un grand merci pour ton aide dans ce travail, ta participation a été essentielle dans l'achèvement de cet article. J'ai eu la chance d'être interne dans ton service, ce semestre a été très formateur pour moi.

Merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur et ton enseignement.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Pascal POMMIER

Praticien Hospitalier

Département de Radiothérapie

Centre Léon Berard, Lyon

Un immense merci pour ton aide précieuse, tout particulièrement dans les moments compliqués. Mon passage au Centre Léon Bérard a été une expérience très formatrice. Ta bonne humeur, ta gentillesse et ta bienveillance ont parfait ce stage.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir fait le déplacement depuis Lyon.

Ta présence m'honore.

A mes parents

Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que vous avez faits pour nous. Vous avez été présents pour moi en toutes circonstances, vous m'avez soutenu tout au long de ces longues études mais aussi dans ma vie. Votre éducation, votre amour et votre soutien inconditionnels me sont précieux. Vous êtes prêts à tout pour vos enfants et c'est réciproque. Je vous aime et je suis fière d'être votre fille.

Je vous dédie ce travail.

A mes autres parents

Tout comme mes parents vous êtes aussi mes parents, une seconde mère et un second père. Vous me traitez comme votre fille et je me considère comme telle. Je vous aime et vous remercie pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi au quotidien.

A mon mari

Tu as été là pour moi depuis le tout début (et même avant), depuis notre rencontre, tu supportes mes joies, mes peines et mes coups de gueules (divers et variés, mais nombreux). Tu me soutiens depuis toujours et me raisonne quand il le faut (c'est quand même rare, mais assez compliqué à entreprendre). Tout au long de mon cursus tu as été d'une aide précieuse. Tu as supporté ces 12 années d'études, et fait des sacrifices tout autant que moi. Tu as tout quitté pour me suivre à Bordeaux et aujourd'hui on recommence dans l'autre sens. Avec toi à mes côtés tout est possible. Cette thèse c'est aussi la tienne, je t'aime d'amour pour la vie.

A mes sœurs

Mieux que les Kardashian, les KARAHISSARLIAN ! Vous êtes tout pour moi. On forme une équipe de choc complétée peu à peu par des garçons (de qualité).

Louss : Tu es ma petite sœur chérie, la plus douce, la plus gentille, la plus intelligente, la plus belle du monde ! Tu es toujours présente pour moi, je ne pourrais jamais oublier les longues journées, soirées, week-end passés en tête

à tête autour de notre bureau, à réviser. Et notre fameux lit ! Finalement ça se termine et c'est pas trop tôt ! Merci à toi et Samuel d'être là pour moi.

Mél : Comme Louss t'es ma petite sœur adorée, merci de m'avoir accueillie pour ces divers DU à Paris et d'être toujours présente quoi qu'il arrive, merci d'être comme tu es, patiente, calme, douce (jusqu'à ce qu'on t'énerve...) on t'attend avec impatience pour compléter le clan à Lyon.

Marie : Tu es une sacrée Marie toi ! Merci d'être toi (je n'ai pas vraiment de définition), et ne changes pas, sans toi la famille ne serait pas drôle ! Toi aussi tu es ma petite sœur chérie, on peut compter sur toi quoi qu'il arrive, merci !!

J'ai hâte de vous retrouver pour des week-ends de folie, je vous aime fort.

A mes grands-parents

Qui ont assisté aux débuts de ces études, et auraient été très contents d'en voir l'achèvement et fiers de me voir enfin médecin.

Au reste de ma famille

D'ailleurs : Youra et Rouzan, Norik et Gayan, Souro, Harut, Andranik, Elen, Yevand, Emo et Avo, Ovsanna sur lesquels j'ai toujours pu compter malgré la distance.

Et d'ici Edo et Maral, Hayk et Shaké qui ont toujours été là pour moi.

A Rose et Yvon, dont le soutien est précieux.

A Franck, Manu, Johan, Amely et Gaël : Merci pour votre soutien et votre confiance.

A mes amis,

A Lucile : ma première copine en France, et témoin de mariage. A nos cours de latins (horribles) et nos discussions codées. On a réussi à rester amies malgré les années et les nombreux déménagements et je suis sûre que cela ne changera pas.

A Marie, Constance, Clémence, Noélie : vous avez rendu ces années de galères agréables (avec du recul) avec ces sorties BU et divers conf.... J'avoue que je

garde de meilleurs souvenirs des soirées sushi et cosmo et c'est plutôt ces soirées-là que j'aimerais retrouver !

A Sarah : Nos sous-colles, concours blancs (en immersion à Clermont) et surtout ce fameux mois de révision à Tiranges (avec les souris) sont inoubliables. Tu as rendu ces moments (pourris) moins désagréables.

A Dédé (et Marie Maintenant), votre amitié est très importante pour moi, on est de retour pour de nouvelles aventures !

A Chico, Letis, Raph, François et Bilo : Merci d'avoir supporté et de supporter encore mon (mauvais) caractère, merci pour votre soutien.

A Laure : Tu étais une collègue, (première collègue physicienne) et tu es devenue une vraie AMIE, je peux compter sur toi comme si on se connaissait depuis toujours, peu importe nos lieux de résidence ! Merci pour ton soutien

A Steph : On est arrivées ensemble à Bordeaux on ne connaissait personne...

A nos petites soirées entre filles, merci d'avoir été là !

A mes co-internes de cancérologie :

A Mario : « Mon Mario » Je te remercie pour ta joie, ta gentillesse, ton soutien, et ta sympathie. Tes blagues, tes coups de gueules (nombreux et très drôles) et ... toi tout entier tu vas me manquer au quotidien. Tu es ma plus belle rencontre à Bordeaux. Je suis prête à repartir à l'autre bout du monde avec toi (et Tony) quand tu veux. Je (On) t'aime et te respecte énormément. Tu auras toujours une place chez nous où que l'on soit. Peu importe la distance je reste persuadée qu'on se reverra régulièrement car on sera amis pour la vie.

A Thomas : nous avons été co-internes mais avons partagé bien plus que des stages, les DU à Paris, la renaissance de la BJRO, l'organisation des cours de la SFJRO, le super voyage à Tahiti (avec une organisation de folie) mais aussi tes meubles ! Je suis sûre que notre amitié va durer encore très longtemps.

A Shakeel : Tu as toujours été de très bon conseil, tu as été là pour moi quand j'en avais besoin. Merci pour ton aide et ta gentillesse. Je suis persuadée que notre amitié va durer où que l'on soit.

A Camille et Louis pour leur amitié, leur joie et bonne humeur.

A Pauline : Ton niveau de sympathie et de dévouement envers tes patients est un exemple pour moi, plus qu'une chef tu es un modèle, mais aussi une amie.

A Fred et notre premier sage (une cata) mais on est encore là !

A Mylène et les gardes à Libourne (plus jamais ça !), je suis sûre que tu ne vas pas me contredire.

A mes co-internes actuels : Quentin, Alexis, Simon et Nicolas. J'espère ne pas vous avoir traumatisés. Sachez que c'étaient des menaces en l'air je ne pratique pas de sévices corporels (ça laisse des traces). Merci pour votre joie et votre soutien au quotidien.

Et mes autres co-internes : Florent, Manon, Guillaume, Raphaël, Solène, les Nicolas (Leduc, Benziane, Giraud) Morgane et Maelle. Je vous remercie pour votre sympathie.

Aux Lyonnais : Aude, Tristan, Vesoul, Katoche et Mamoune ! Je garde un excellent souvenir de cet Inter-CHU. Vous avez suivi les péripéties de ma vie et m'avez été d'un grand soutien. Je vous aime énormément et je suis très contente et fière de travailler avec vous (j'espère te voir parmi nous ma petite Aude).

Aux équipes que j'ai croisées au cours de mon internat :

Karine et Audrey : vous avez su trouver les mots dans les moments difficiles à mes débuts en temps qu'interne.

A l'équipe de radiothérapie à Bergonié : Adeline Petit, Christel Breton-Callu, Bénédicte Henriques, Philippe Lagarde mais aussi Maxime Bobin et Mathieu Orré...vous m'avez formée et appris le métier au quotidien, je vous en remercie.

A l'équipe de radiothérapie du CHU : Renault Trouette, Véronique Vendrely, Aymeri Huchet, Nora OuabracE, Thibault Haaser, Vincent Atallah, Clément Kintzinger et Maxime Gobili un grand merci pour votre enseignement.

A Charles Dupin : Je te remercie tout particulièrement pour ton enseignement et ton sens de la pédagogie. Tu arrives à nous secouer et réveiller notre sens

critique. Tu te préoccupes de notre formation et y participe très activement. Je souhaite t'exprimer ma sympathie et mon grand respect.

A Sabrina : Merci pour ton aide, et ton soutien.

A l'équipe de choc de Libourne (Pays, Muriel, Laurent et Seb) : Vous m'avez fait découvrir la radiothérapie et fait aimer cette spécialité. Plus que des collègues vous êtes pour moi des amis.

Aux équipes de manipulateurs, de physiciens et de dosimétristes qui m'ont également aidé à apprendre la radiothérapie

A L'équipe de Unité 8 : Fanny et Amaury merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A Line Claude : Merci pour ta sympathie, ta bienveillance et ton aide, je suis très fière et impatiente de travailler à tes côtés.

A l'équipe du Centre Léon Bérard : Cristian Carrie, Isabelle Martel-Lafay, Marie-Pierre Sunyach, Renan Tanguy, Cécile Laude, Coralie Moncharmont merci pour votre enseignement.

Aux patients qui ont fait de moi le médecin que je suis et m'enseignent la médecine mais aussi la vie de par leur courage.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	16
GENERALITES	17
I. Prise en charge des cancers prostatiques.....	17
I. 1 Epidémiologie	17
I. 2 Histologie.....	18
I. 3 Diagnostic	19
I. 4 Modalités thérapeutiques.....	20
II. La Curiethérapie	22
II. 1 Indications	23
II. 2 Procédure	23
II. 3 Résultats.....	24
II. 4 Surveillance.....	25
III. Définition de la récurrence.....	26
III.1 Les examens d'imagerie.....	27
III.2 Prise en charge thérapeutique.....	28
MATERIELS ET METHODES	31
I. Patients.....	31
II. Curiethérapie.....	31
III. Acquisition de l'imagerie	32
IV. Interprétation de l'imagerie	32
V. Gold Standard.....	33
VI. Analyse par segment	33
VII. Données dosimétriques.....	34

VIII. Analyses statistiques	34
RESULTATS	36
I. Patients	36
II. La 18F-Choline-TEP/TDM (analyse par patient)	37
III. L'IRM (analyse par patient)	41
V. Analyse par segment	43
VI. Histologie	44
VII. Analyse dosimétrique	44
DISCUSSION	47
I. La 18F-Choline-TEP/TDM (analyse par patient)	47
II. L'IRM (analyse par patient)	48
III. Analyse par segment	49
IV. Facteurs prédictifs des résultats d'imagerie	50
V. Association IRM et 18F-Choline-TEP/TDM	50
VI. Le Gold Standard	50
VII. Etude dosimétrique	51
VIII. Traitement de rattrapage	52
CONCLUSION	54
ANNEXES	55
Annexe 1 : Score de Gleason (10)	55
Annexe 2 : Classification TNM 2010 septième édition	56
BIBLIOGRAPHIE	57
LE SERMENT D'HIPPOCRATE	66

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Evolution de l'incidence (standardisée pour 100,000 personnes/an) et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2010 en France métropolitaine, selon Binder Foucard <i>et al.</i> (2)	17
Figure 2 : Classification en Groupes de Grades selon l'International Society of Urological Pathology (11).....	18
Figure 3 : Risque de cancer de la prostate et de Gleason ≥ 7 en fonction du taux de PSA, chez une population âgée de 62 à 75 ans selon Thomson <i>et al.</i> (16)	20
Figure 4 : Groupes selon le risque de récurrence biologique d'après la classification de D'amico réactualisée (3)	21
Figure 5 : Comparaison de la curiethérapie à Bas débit de dose et à Haut débit de dose selon Zaorsky <i>et al.</i> (28)	22
Figure 6 : Analyse en composante principale permettant une corrélation des données patients aux résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM.....	39
Figure 7 : Exemple d'examen à la 18F-Choline-TEP/TDM avec augmentation de l'hypermétabolisme au temps tardif confronté aux résultats histologique sur la pièce de prostatectomie.....	40
Figure 8 : Analyse en composante principale permettant une corrélation des données de l'examen aux résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM.	40
Figure 9 : Analyse en composante principale dans le but de corréler les données des patients aux résultats de l'IRM.	41
Figure 10 : Comparaison des courbes ROC en fonction des performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM.....	42
Figure 11 : Répartition des résultats en fonction des résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM.....	43
Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à la rechute biologique	30
Tableau 2 : Intensité de fixation de la 18F-Choline-TEP/TDM au temps précoce et tardif au niveau central et périphérique.	38
Tableau 3 : Donnés dosimétriques du traitement initial par curiethérapie des patients dont la rechute est confirmée.	45
Tableau 4 : Donnés dosimétriques du volume de rechute reporté sur le scanner dosimétrique de J30 pour 7 patients.....	39

LISTE DES ABREVIATIONS

ABS : American Brachytherapy Society

AFU : Association Française d'Urologie

ACP : Analyse en Composante Principale

CP : Cancer de la Prostate

CTV : Clinical Target Volume

D50 : Dose reçue par 50% du volume traité

D90 : Dose reçue par 90% du volume traité

DR50 : Dose reçue par 50% du volume de récurrence

DR90 : Dose reçue par 90% du volume de récurrence

EAU : European Association of Urology

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology

FN : Faux Négatif

FP : Faux Positif

GTV : Gross Tumor Volume

Gy : Gray

HDR : High Dose Rate

IC : Intervalle de Confiance

IPSS : International Prostate Score Symptom

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

J0 : Jour de l'implantation

J30 : A 30 jours de l'implantation

LDR : Low Dose Rate

OAR : Organes à Risque

PSA : Antigène Spécifique Prostatique

PSMA : Prostate Specific Membrane Antigen

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

RTUP : Résection Trans-Urétrale de Prostate

SFN : Segment Faux Négatif

SFP : Segment Faux Positif

SUV : Standard Uptake Value

SVN : Segment Vrai Négatif

SVP : Segment Vrai Positif

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie à Emission de Positons

V100 : Volume ayant reçu 100% de la dose prescrite

V150 : Volume ayant reçu 150% de la dose prescrite

VN : Vrai Négatif

VP : Vrai Positif

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VR144 : Volume de récurrence ayant reçu 144Gy

18F-Choline-TEP/TDM : Tomographie par Emission de Positons à la 18F-fluorocholine couplée au scanner

68Ga-PSMA-TEP/TDM : TEP scanner au PSMA marqué au Gallium

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France (1). Malgré l'existence de traitements à visée curative le cancer de la prostate se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (2).

Son diagnostic se fait le plus souvent devant une élévation du taux de PSA, une anomalie au toucher rectal retrouvée dans le cadre d'un dépistage individuel ou suite à l'apparition d'une symptomatologie. Plusieurs modalités thérapeutiques peuvent être proposées pour sa prise en charge en fonction du stade de la maladie. Pour les stades localisés à faible risque selon la classification de D'AMICO, la curiethérapie, la radiothérapie externe, la prostatectomie et la surveillance active sont les principales options thérapeutiques. Dans les suites de la prise en charge une surveillance est recommandée par dosage de PSA et examen clinique (3). La récurrence biologique est une situation relativement fréquente. En effet, 20 à 50% de cas sont rapportés selon le type de traitement et le stade de la maladie (4). Après élimination d'une maladie métastatique, la détection précoce du site de récurrence est un enjeu majeur pour la discussion d'un traitement local de rattrapage. Certains examens d'imagerie sont alors possibles pour localiser la récurrence. Les performances diagnostiques de la Tomographie par Emission de Positons à la 18F-fluorocholine (18F-Choline-TEP/TDM) et de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ont été étudiées dans la recherche des sites de rechute après radiothérapie ou prostatectomie avec des résultats prometteurs (5,6). Cependant aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'évaluation de ces modalités d'imagerie après curiethérapie.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances diagnostiques de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM pour la recherche des récurrences locales après curiethérapie de prostate.

GENERALITES

I. Prise en charge des cancers prostatiques

I. 1 Epidémiologie

Le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en Europe et aux Etats-Unis (1). Il représente 26% de l'ensemble des cancers masculins avec 48 427 nouveaux cas diagnostiqués en France en 2013 (7). Ce qui en fait un enjeu de santé publique. Malgré une amélioration des modalités thérapeutiques et une diminution du taux de mortalité de 4% entre 2005 et 2009, il se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (2).

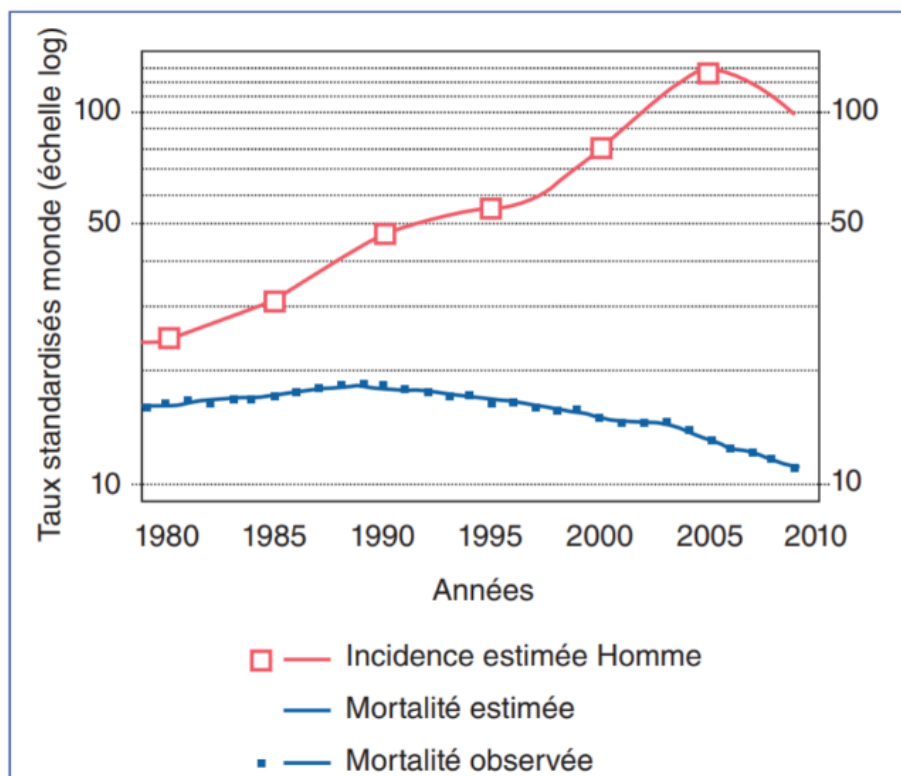


Figure 1 : Evolution de l'incidence (standardisée pour 100,000 personnes/an) et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2010 en France métropolitaine, selon Binder Foucard et al.(2)

Les facteurs de risques de CP sont peu connus. L'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux sont les seuls facteurs établis (8).

I. 2 Histologie

L'histologie la plus fréquente est l'adénocarcinome prostatique issu de la transformation tumorale du tissu glandulaire de la zone périphérique. Les autres histologies plus rares, sont le carcinome neuroendocrine et le sarcome (9).

Le score de Gleason est un facteur pronostique important dans la prise en charge de la pathologie. Il s'agit d'un score histo-pronostique caractérisant la dédifférenciation de la maladie. Le pronostic est déterminé en fonction de la destruction de l'architecture glandulaire tumorale. Au sein d'une même prostate peuvent exister plusieurs populations tumorales, ces populations pouvant être de grades différents. Ce score est le résultat de l'addition des grades histologiques (de 1 à 5) des deux populations tumorales les plus fréquentes observées par le pathologiste (Annexe 1)(10). Il s'échelonne de 6 à 10 et définit l'agressivité des tumeurs. Depuis 2014 la classification de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) permet de distinguer cinq groupes selon le score de Gleason et le pronostic de la pathologie (figure 2)(11).

Gleason score	Grade group
≤6 (3+3 or 3+2 or 2+3 or 2+2)	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9–10	5

* Grade groups can now be reported in addition to the overall or global Gleason score of a prostate biopsy or radical prostatectomy.

Figure 2 : Classification en Groupes de Grades selon l'International Society of Urological Pathology (11)

I. 3 Diagnostic

A. Le dépistage

Le dépistage du CP consiste à rechercher la maladie chez des hommes asymptomatiques par dosage du taux de PSA et réalisation d'un toucher rectal. A ce jour celui-ci reste controversé puisqu'aucune étude n'a établi son bénéfice global pour l'état de santé de la population dépistée, malgré un bénéfice en survie spécifique (12,13).

Dans ce contexte, en France aucune autorité de santé ne recommande le dépistage systématique chez l'homme asymptotique. Il est possible de réaliser un dépistage individuel si le patient le souhaite, après une information complète concernant les avantages et inconvénients des examens de dépistage et leurs conséquences (14). L'AFU recommande la proposition du dépistage aux hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée après une information non ambiguë et recherche des facteurs de risques. Cette procédure est initiée à 50 ans en l'absence de facteur de risque et à 45 ans en cas de facteur de risque familial ou ethnique. Elle est généralement interrompue à 75 ans. Celle-ci est à répéter probablement tous les 2 ans en cas de facteur de risque, mais aucun intervalle optimal n'est établi à ce jour (15).

B. Le diagnostic

Quel que soit le contexte, un examen clinique et un dosage du taux de PSA sont réalisés, suivis de biopsies à visée diagnostique selon les résultats.

Le toucher rectal doit être réalisé avant toute prescription de dosage de PSA. Un toucher rectal suspect est une indication de biopsies prostatiques à la recherche de CP quel que soit le taux de PSA (16).

Le PSA est un marqueur spécifique de l'épithélium prostatique et non du cancer prostatique. Le risque de CP augmente avec la valeur du PSA total, ce qui aide l'urologue dans les indications de biopsies (16,17).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Figure 3 : Risque de cancer de la prostate et de Gleason \geq 7 en fonction du taux de PSA, chez une population agée de 62 à 75 ans selon Thomson *et al.* (16)

Afin de confirmer le diagnostic de cancer, une biopsie en vue d'une analyse anatomopathologique est indiquée. Elle est réalisée sous anesthésie locale, suivant un schéma étendu à 12 prélèvements étagés répartis dans l'ensemble de la glande. Si la première série de biopsies est négative avec persistance d'une suspicion de cancer, une deuxième série doit être réalisée éventuellement précédée d'une IRM (18).

I. 4 Modalités thérapeutiques

Le choix de la modalité thérapeutique dépend du stade de la maladie. Au préalable, toute décision thérapeutique fait l'objet d'une discussion puis d'une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec prise en compte de l'état général, des comorbidités et du souhait du patient.

Pour les maladies localisées, un examen d'imagerie de staging par IRM est recommandé. En cas de maladie localement avancée ou métastatique, le bilan est complété par scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse, permettant un bilan d'extension complet (19).

Pour les maladies localisées ou localement avancées, la classification utilisée est celle de D'AMICO, prenant en compte le taux de PSA, le stade TNM (annexe 2) et le score

de Gleason. On distingue trois groupes pronostiques : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé avec des risques estimés de rechute biologique à 5 ans de moins de 25% ; entre 25% et 50% et supérieur à 50% respectivement (20,21).

Low-risk	Intermediate-risk	Definition		High-risk
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 and cT1-2a Localised	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 or cT2b Localised	PSA > 20 ng/mL or GS >7 or cT2c Localised	any PSA any GS cT3–4 or cN+	Locally advanced
GS = Gleason score; PSA = prostate-specific antigen.				

Figure 4 : Groupes selon le risque de récurrence biologique d’après la classification de D’amico réactualisée (3)

Pour les patients à faible risque de récurrence, les traitements standards sont la curiethérapie, la radiothérapie externe, la prostatectomie radicale ou une surveillance active. Aucune étude randomisée n’a directement comparé ces modalités thérapeutiques. Cependant plusieurs études ont montré des résultats carcinologiques équivalents à long terme (21,22). Pour les patients à risque intermédiaire, la radiothérapie externe et la prostatectomie sont les modalités thérapeutiques standards, la curiethérapie peut cependant être proposée comme option chez des patients sélectionnés. Par ailleurs le groupe à risque intermédiaire regroupe des patients de pronostics variés. La classification de Zumsteg (20) permet de distinguer les patients dont le pronostic est plutôt favorable (patients ayant un seul facteur de risque intermédiaire, moins de 50 % de biopsies positives et pas de score 4 majoritaire sur les biopsies), des patients dont le pronostic se rapproche du groupe à risque élevé de récurrence, dit défavorable (patients ne répondant pas aux critères favorables). Les traitements sont donc adaptés au niveau de risque des patients avec une désescalade thérapeutique pour les patients dont le pronostic est intermédiaire favorable, et à l’inverse des traitements plus agressifs pour ceux à risque intermédiaire défavorable (20).

Les patients à haut risque sont traités par prostatectomie radicale dans le cadre de traitements multimodaux ou par radiothérapie associée à une hormonothérapie longue (23,24).

Pour les cancers de risque intermédiaire à haut risque, l'association d'une curiethérapie à la radiothérapie externe est une option thérapeutique ayant montré d'excellents résultats dans plusieurs études randomisées (25–27).

II. La Curiethérapie

La curiethérapie de la prostate est une technique particulière de radiothérapie qui consiste à introduire la source d'irradiation à l'intérieur de la prostate.

Elle peut être réalisée selon deux modalités (28) :

- Par implants permanents de grains d'Iode 125 : bas débit de dose ou Low Dose Rate (LDR).
- Par le biais d'un projecteur de source d'Iridium (ou de Cobalt) : haut débit de dose ou High Dose Rate (HDR).

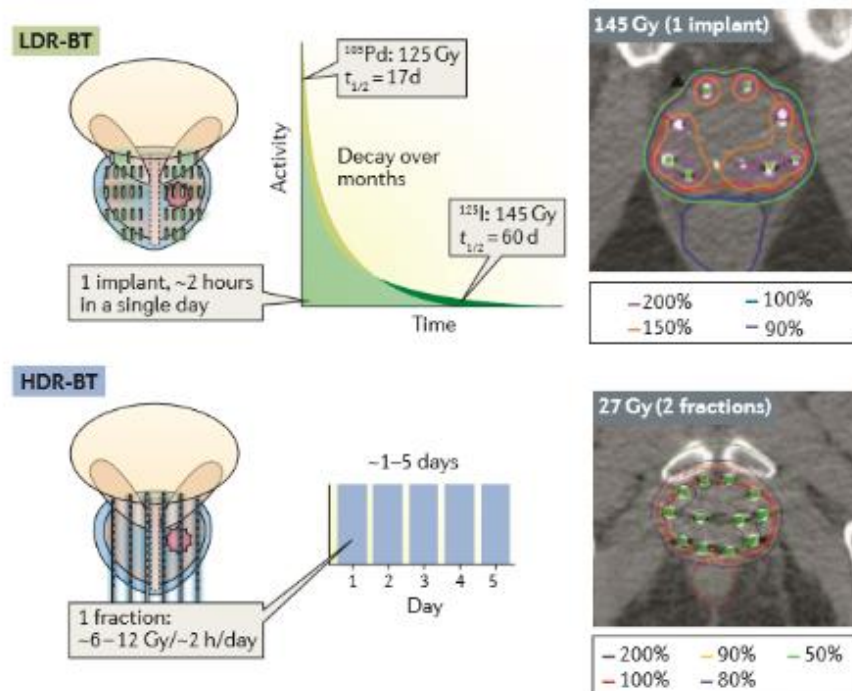


Figure 5 : Comparaison de la curiethérapie à Bas débit de dose et à Haut débit de dose selon Zaorsky *et al.*(28)

Nous allons développer la technique par implants permanents d'iode, technique utilisée dans notre étude.

II. 1 Indications

La curiethérapie exclusive par implants permanents d'iode 125 est indiquée dans les cancers de prostate à faible risque (Gleason ≤ 6 , et PSA < 10 ng/ml, et classification TNM T1 ou T2a), et pour certains patients à risque intermédiaire favorable selon la classification de D'AMICO (Gleason 7 (3 + 4), ou PSA 10-20 ng/ml ou classification TNM T2b, T2c) présentant moins de 50% d'infiltration dans chaque fragment biopsique.

Elle est contre-indiquée si l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, et en cas de contre-indication à une anesthésie générale. Il faut également prendre en considération le volume prostatique et les interférences possibles avec l'arc pubien pouvant rendre impossible l'implantation, les antécédents de Résection Trans-Urétrale de Prostate (RTUP) et l'évaluation de la fonction urinaire à la recherche de signes d'obstruction grâce au score IPSS (annexe 3)(29).

II. 2 Procédure

La curiethérapie est réalisée en décubitus dorsal, en position de lithotomie, sous anesthésie générale. La procédure se déroule sous contrôle échographique endorectale. La dosimétrie est réalisée le plus souvent en temps réel, au moment de l'intervention afin de prendre en compte le positionnement des aiguilles et améliorer la précision de l'implantation (30). Les volumes délinés sont le volume cible anatomo-clinique (CTV) correspondant à la prostate, ainsi que les Organes à risque (OAR) : rectum, urètre prostatique, et vessie (31).

Il existe différentes techniques d'application et d'implantation. Une première dosimétrie est réalisée au moment de l'implantation des grains, puis une seconde dosimétrie est recommandée dans les 60 jours post-implantation, à partir d'un

scanner. Cette dernière est considérée comme la dosimétrie de référence. En pratique elle est réalisée vers le trentième jour afin de permettre une résorption de l'œdème post-geste (32).

Les contraintes dosimétriques recommandées par l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), l'European Association of Urology (EAU) et l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) doivent être respectées (31,33). Une dose de 144 Gy doit être prescrite au CTV. Le pourcentage du CTV recevant 100% de la dose de prescription (V100) doit être de 95%. La dose reçue par 90% du CTV (D90) doit être supérieure à 144Gy. Le pourcentage du CTV recevant 150% de la dose prescrite (V150) ne doit pas dépasser 50% du volume. La dose reçue par 10% de l'urètre prostatique doit être inférieure à 150% de la dose prescrite, la dose reçue par 30% de l'urètre prostatique doit être inférieure à 130% de la dose de prescription. Le volume du rectum recevant 100% de la dose doit être inférieur à 1cm³ à J1 et inférieur à 1,3 cm³ à J30, la dose reçue par 2cm³ du rectum ne doit pas dépasser la dose de prescription soit 145 Gy. La Dose maximale au rectum doit être inférieure à 200 Gy en dose équivalente biologique de 2 Gy (34,35). Il n'y a pas de consensus concernant les contraintes pour les organes érectiles (36).

II. 3 Résultats

Il s'agit d'une procédure courte et bien tolérée. Les résultats à moyen et long terme de la curiethérapie exclusive par implants permanents montrent pour les patients à bas risque une survie sans récurrence autour de 90%. Les résultats sont plus hétérogènes chez les patients à risque intermédiaire (69-97%), et dépendent des critères de sélection de ces patients (37–40). Le taux d'incidence des toxicités de grade III est inférieur à 5%. Des taux de complications urinaires de 33,8%, digestives de 21% et érectiles de 16,7% ont été rapportés. Parmi eux, 10,3% de complications urinaires, 0,8% digestives, 4,0% érectiles ont nécessité une prise en charge invasive (41). L'étude randomisée SPIRIT comparant la qualité de vie des patients traités par

curiethérapie et prostatectomie a montré un avantage significatif de la curiethérapie sur les versants urinaires et sexuels ainsi que pour la satisfaction des patients (42).

Le taux de contrôle est corrélé à la dose délivrée. En effet il a été montré qu'une dose de 140 Gy délivrée à 90% du volume est un facteur prédictif significatif de survie sans rechute biologique (43). Compte tenu d'une relation dose-effet, le traitement doit délivrer une dose allant de 140 à 160 Gy (44).

II. 4 Surveillance

La surveillance après curiethérapie est similaire à celle après radiothérapie externe. Il est recommandé de surveiller le taux de PSA, de réaliser un examen clinique par toucher rectal et de surveiller les toxicités tardives de manière semestrielle puis annuelle (29,45). La récurrence biologique est suspectée devant une élévation du taux de PSA supérieure au nadir du PSA +2ng/ml conformément aux critères de Phoenix (46).

Après curiethérapie le taux de PSA peut mettre plusieurs années à atteindre un nadir (47,48). Dans cet intervalle, des fluctuations peuvent être observées. Le rebond de PSA (ou PSA bounce) correspond à une élévation temporaire du taux de PSA sans récurrence de la maladie. Différentes définitions du rebond existent, allant d'une élévation de 0,1ng/ml à 0,4ng/ml selon les publications (49–51). Une fréquence allant de 15 à 84% a été rapportée dans les publications (49). Le délai médian de sa survenue est de 19 mois, après implantation, puis il devient rare après 3 ans (52).

Les facteurs prédictifs du rebond sont peu connus bien que l'âge semble avoir une influence : plus les patients sont jeunes plus la probabilité d'observer un rebond est importante (53–56). La dose délivrée joue également un rôle. En effet il a été observé un taux de rebond plus important si la dose reçue par 90% du volume de traitement (D90) était supérieure à 160Gy (52,55). La relation entre le rebond et la rechute biologique est controversée avec des résultats discordants dans la littérature. Le PSA et le score de Gleason ne semblent pas corrélés au rebond (55–60).

Le phénomène de rebond rend la surveillance post-thérapeutique difficile, et il est ainsi important de distinguer le rebond de la rechute afin de ne pas réaliser des biopsies sans nécessité.

III. Définition de la récurrence

Malgré l'efficacité de la prise en charge des CP localisés, plus de la moitié des patients traités vont présenter une récurrence biologique dans les 10 ans suivant le traitement initial (61,62). Parmi ces patients, environ 1/3 vont présenter une rechute locale de la maladie (63). Or il a été montré que la survie sans métastases est liée au contrôle local de la maladie (64). Le traitement locorégional des récurrences après un traitement curatif des cancers localisés n'est pas un standard même s'il s'agit du seul traitement avec une intention curative à ce stade de la prise en charge. De plus, le développement constant des techniques rend possible le traitement des rechutes locales avec une toxicité limitée (65). La prise en charge locorégionale des récurrences est donc de plus en plus proposée. Dans ce contexte il est primordial de déterminer la topographie de la récurrence. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse ne sont informatifs que lorsque le taux de PSA est supérieur à 20 ng/ml ou si la vitesse d'élévation du PSA est supérieure à 2 ng/ml/an. Mais dans ces cas là, la maladie est souvent avancée et un traitement local n'est plus envisageable (66). L'IRM et la 18F-Choline-TEP/TDM offrent des résultats prometteurs, et sont actuellement intégrées aux recommandations après prostatectomie radicale ou radiothérapie externe en cas de détection précoce de la récurrence biologique (15). En effet, après prostatectomie radicale ou radiothérapie externe l'AFU recommande la réalisation d'une 18F-Choline-TEP/TDM et d'une IRM lorsque les taux de PSA sont inférieurs à 10ng/ml.

III.1 Les examens d'imagerie

A. L'IRM

L'exploration de la prostate à l'IRM se fait selon des séquences anatomiques en T2 avec des images morphologiques précises associées à des images fonctionnelles de perfusion et de diffusion. L'ensemble de ces séquences constitue l'IRM multi-paramétrique. Les lésions cancéreuses se caractérisent par la présence d'une zone nodulaire en hypo-signal T2, une restriction de la diffusion ainsi qu'une baisse du coefficient apparent de diffusion, et une augmentation rapide et intense du signal T1 après injection du produit de contraste suivi d'une diminution lente. La spectroscopie étudie la choline et le citrate. Le citrate est présent en grande quantité dans la glande prostatique fonctionnelle, associé à un taux de choline faible. En revanche, dans la tumeur, on observe une quantité importante de choline associée à une faible quantité de citrate (67,68). A ce jour les séquences de spectroscopie ne sont pas réalisées en pratique courante.

L'irradiation est à l'origine d'une modification de la morphologie prostatique. Elle induit une atrophie avec une fibrose à l'origine d'une perte du signal glandulaire en T2. Les séquences morphologiques sont alors moins performantes pour la détection de la tumeur. L'IRM s'avère cependant très utile pour la détection de la récurrence locale après radiothérapie externe avec une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 75% notamment grâce aux séquences dynamiques (69). En effet l'atrophie glandulaire et la fibrose étant hypovasculaires ceci contraste avec une hypervascularisation tumorale (70–72). Après un traitement par curiethérapie, l'interprétation de l'IRM est difficile. Les artéfacts induits par les grains peuvent nuire à l'interprétation aussi bien des séquences morphologiques que fonctionnelles (73). De plus, Kirilova *et al.* ont mis en évidence en spectroscopie une activité métabolique résiduelle intra-prostatique diffuse sans lien avec une récurrence de la maladie rendant l'interprétation plus subtile (74). La place de l'IRM n'est donc pas complètement établie après curiethérapie (73).

B. La 18F-Choline-TEP/TDM

La Tomographie par Emission de Positons associée à la tomodensitométrie permet une analyse métabolique et morphologique. Le 18F-fluorodésoxyglucose est le traceur le plus utilisé en oncologie. Cependant celui-ci s'est révélé peu efficace pour la détection des CP, notamment pour la détection des récurrences du fait d'un métabolisme glucidique faible dans ce type de tumeur (75). La TEP à la choline utilise comme traceur la 18F-fluorocholine. La choline est un élément essentiel du métabolisme lipidique. Les métabolites de la choline sont largement présents dans les cellules de l'adénocarcinome de prostate. En effet lors de l'oncogénèse, le métabolisme de la choline est modifié avec une rétention intra-cellulaire due à la surexpression de la choline kinase dans les membranes cellulaires de l'adénocarcinome de prostate. Sa concentration est corrélée à la prolifération cellulaire (76). Il est établi que la TEP à la choline est un examen performant pour la détection des récurrences régionales et à distance (77). Cependant son rôle n'est pas défini dans la recherche des récurrences locales. Evangelista *et al.* ont montré dans leur méta-analyse une sensibilité poolée de la TEP à la choline de 85,6% et une spécificité poolée de 92,6% pour tous les sites confondus et des résultats de sensibilité et spécificité pour les récurrences locales de 75,4% et 82% respectivement (5). A noter que ces résultats dépendent des taux de PSA. Dans leur méta-analyse Treglia *et al.* ont montré que le temps de doublement et la vélocité étaient les principaux facteurs prédictifs de positivité de l'examen. La TEP à la choline est plus performante lorsque le taux de PSA est > 1 ng/ml, le temps de doublement < 6 mois et la vélocité > 2 ng/ml/an (78). Les performances diagnostiques de la TEP-choline n'ont cependant pas été évaluées dans la recherche des récurrences après un traitement par curiethérapie.

III.2 Prise en charge thérapeutique

En cas de récurrence locale, si un traitement local n'est pas initié, le délai médian de développement de lésions métastatiques est de 3 ans (79).

A. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement le plus souvent initié en cas de récurrence biologique (80). Il s'agit d'une option thérapeutique non curative, avec un impact négatif sur la qualité de vie (81). En cas de récurrence locale isolée, le bénéfice de l'hormonothérapie n'est pas démontré. Ce traitement doit être réservé aux patients à risque de progression métastatique dont l'espérance de vie est élevée (82).

B. La prostatectomie

La prostatectomie de rattrapage est le traitement le plus étudié après irradiation de la prostate. La morbidité du geste est plus importante lorsqu'il s'agit d'un traitement de rattrapage, il est donc important de bien sélectionner les patients pour cette indication. La survie sans récurrence biologique après prostatectomie de rattrapage est estimée entre 47% - 83% à 5 ans. Elle s'accompagne d'une toxicité génito-urinaire avec des taux d'incontinence urinaire de 21 - 91% (65). Le score de Gleason et le PSA en sont les facteurs pronostiques principaux. La prostatectomie de rattrapage est recommandée pour les patients présentant une maladie de bon pronostic, en bon état général (83).

C. La Curiethérapie.

La curiethérapie de rattrapage pour la prise en charge des récurrences locales est de plus en plus étudiée. Il s'agit d'une technique validée avec l'existence d'un consensus d'experts : le « Delphi consensus » (84). La survie sans récurrence biologique après curiethérapie de rattrapage est estimée à 52%. Ce taux est proche des résultats après prostatectomie de rattrapage. En revanche cette technique offre des avantages en termes de toxicité urinaire puisque le taux d'incontinence urinaire est de 4 à 6% (85). La curiethérapie de rattrapage peut être réalisée en bas débit ou en haut débit de dose. Actuellement aucune supériorité de l'une des deux techniques n'a été démontrée. Les critères d'exclusions sont les mêmes que pour la curiethérapie prostatique première (86). En ce qui concerne la dose de réirradiation, elle est le plus

souvent abaissée avec une D90 de 110 à 120Gy en bas débit de dose, et différents schémas sont rapportés avec des doses équivalentes de 90 à 108 Gy en haut débit de dose (84). Le volume retraité correspond le plus souvent à la prostate en totalité, cependant des techniques d'irradiation partielle sont également décrites (84,87). Les données actuelles devraient être enrichies par les résultats de deux essais multicentriques de phase II : l'un aux États-Unis (essai du Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 0526) (88) proposant une réirradiation de 140Gy délivrée à la prostate en totalité par grains d'iode 125, et le second en France (essai CAPRICUR) (89) également en bas débit de dose, délivrant deux niveaux de doses (90 Gy à la prostate et 144Gy à la tumeur identifiée à l'IRM).

D. Autres moyens thérapeutiques

Le traitement des récurrences locales en radiothérapie stéréotaxique est de plus en plus étudié avec des résultats prometteurs. Dans l'étude de Fuller *et al.*, la survie sans rechute biologique à 2 ans était de 82% (90).

Les autres options thérapeutiques sont la cryothérapie et le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) offrant des taux de survie sans récurrence biologique à 5ans de 56% et 52% et un taux d'incontinence urinaire de 16% et 37% respectivement (91–93).

Malgré la diversité des options envisageables, le traitement de rattrapage en cas de récurrence locale est peu utilisé. En effet seulement 2% des patients ont un traitement local de rattrapage pour une rechute locale (80).

MATERIELS ET METHODES

I. Patients

Dans cette étude rétrospective monocentrique, les dossiers des patients traités par curiethérapie de prostate pour des cancers de prostate localisés, présentant une élévation du taux de PSA correspondant à la définition de la rechute biochimique selon les critères de Phoenix (Nadir du PSA +2ng/ml)(46), explorés par 18F-Choline-TEP/TDM entre décembre 2012 et décembre 2016, ont été revus. Les patients traités initialement par curiethérapie exclusive pour une maladie localisée, pour qui une rechute locale était suspectée ont été inclus. Les patients avaient été explorés par un bilan standard (scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse) à la rechute biologique afin d'éliminer une maladie métastatique, et par 18F-Choline en TEP/TDM et IRM pelvienne à la recherche d'une rechute locale (94).

II. Curiethérapie

Les patients sélectionnés ont été traités par curiethérapie exclusive dans notre centre, par une technique d'implants permanents de grains d'iode 125. L'implantation a été réalisée sous anesthésie générale, sous contrôle échographique endorectale, avec dosimétrie 3D réalisée en temps réel. Il a été prescrit une dose de 144Gy au volume cible anatomoclinique (clinical target volume [CTV]). Les volumes et doses de prescription étaient en accord avec les recommandations de l'ESTRO, de l'European Association of Urology (EAU) et de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(31). Une dosimétrie post-implant a été réalisée à un jour (J1) et à un mois (J30) sur tomодensitométrie (TDM).

La technique d'implantation ainsi que les résultats dosimétriques ont été présentés dans une précédente publication (95).

III. Acquisition de l'imagerie

Au moment de la rechute biologique, les examens par 18F-Choline en TEP/TDM ont été réalisés dans notre centre selon un protocole en deux temps, trente minutes après la perfusion d'un diurétique (furosémide). Une acquisition dynamique pelvienne immédiatement après injection de 18F-Choline à la dose de 3MBq/kg était suivie d'une acquisition plus tardive (>10 minutes) étendue des mi-cuisses jusqu'au crâne. Une acquisition TDM couplée à l'examen métabolique était également réalisée.

Les IRM prostatiques multiparamétriques, réalisées hors centre, comprenaient une séquence morphologique T2 ainsi que des séquences fonctionnelles de diffusion et de perfusion avec injection de gadolinium.

IV. Interprétation de l'imagerie

Les TEP-Choline ont été relues en aveugle par un médecin nucléaire expert. Les caractéristiques d'analyse visuelle prostatique enregistrées étaient la fixation diffuse ou focale, et périphérique ou centrale. Les Standard Uptake Value maximaux (SUVmax) mesurés sur les acquisitions précoces et tardives, des fixations prostatiques ont également été enregistrés. Un delta SUV défini comme la différence de SUVmax entre le temps précoce et tardif a été calculé pour les fixations périphériques ainsi que les fixations centrales.

Après recueil des données, une interprétation de ces éléments avec une conclusion quant aux résultats de l'examen (positif ou négatif) et les sites retenus comme suspects de récurrence ont été renseignés. L'examen était considéré comme positif pour une récurrence locale lorsqu'une fixation focale périphérique était observée. A l'inverse une fixation centrale diffuse n'était pas considérée comme suspecte.

De même les IRM pelviennes ont été relues en aveugle par un radiologue expert. Les données renseignées étaient le site suspect de récurrence selon la classification PIRADS, les dimensions de la zone suspecte, l'échelle de Likert à cinq stades (0 : formellement

bénin ; 1 : probablement bénin ; 2 : indéterminé ; 3 : probablement malin ; 4 : formellement malin) ainsi que la conclusion de l'examen (Positif ou Négatif) avec renseignement des sites retenus comme suspects de récurrence.

V. Gold Standard

Le Gold Standard (GS) positif était histologique, défini par des biopsies positives et le GS négatif par des biopsies négatives.

Les biopsies étagées et ciblées ont été réalisées par voie transrectale par l'urologue. Les prélèvements ont été analysés par un anatomopathologiste expert. La localisation ainsi que la taille et le score de Gleason des fragments tumoraux ont été renseignés.

Les résultats des examens d'imagerie ont été classés comme Vrai Positif (VP), Faux Positif (FP), Vrai Négatif (VN), et Faux Négatif (FN) en fonction du gold standard.

Les résultats des biopsies ont été confrontés à l'analyse de la pièce de prostatectomie pour les patients traités par prostatectomie de rattrapage.

VI. Analyse par segment

Afin de préciser l'évaluation des examens d'imagerie, une analyse par segment a été réalisée.

En analogie avec la technique des biopsies prostatiques, la prostate a été séparée en 4 niveaux (apex, médian, base, vésicules séminales) puis pour chaque niveau en deux parties droite et gauche, soit un total de 8 segments. Pour chaque segment, les résultats d'imagerie ont été confrontés aux résultats des biopsies et classés comme SVP (Segment Vrai Positif), SFP (Segment Faux Positif), SVN (Segment Vrai Négatif), SFN (Segment Faux Négatif) pour les deux modalités d'imagerie.

VII. Données dosimétriques

Pour les patients dont la rechute locale a été confirmée, les données dosimétriques de l'implant (per-échographiques) ont été analysées à J0 per implant et J30 sur TDM. Une analyse quantitative de la dose reçue par 90% du volume prostatique (D90), le volume ayant reçu la dose de prescription de 144Gy (V144) (dose de prescription) et le volume ayant reçu 150% de la dose prescrite (V150) ont été répertoriés sur la dosimétrie J30. Ces données ont été complétées par une analyse qualitative de la dosimétrie afin d'estimer le niveau de couverture des sites de rechute. Nous avons délimité le site de rechute sur le scanner dosimétrique J30 permettant d'estimer le volume de la rechute (VR), la dose reçue par 90% du volume de la rechute (DR90), la dose reçue par 50% du volume de la rechute (DR50), la proportion du volume ayant reçu la dose prescrite de 144Gy (VR144). Les sites de sous-dosage ont été définis d'après les recommandations de l'ABS comme ceux ayant reçu une dose inférieure à 130Gy sur 90% du volume (29).

VIII. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont décrites à l'aide de la moyenne, de la médiane, du minimum et du maximum. Le temps de doublement du PSA a été calculé d'après le nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (96). Les variables qualitatives sont décrites avec la fréquence et le pourcentage. La sensibilité/spécificité et les paramètres associés (vrai positif/négatif, faux positif/négatif) ont été calculés. Les courbes ROC, permettant de visualiser la spécificité/sensibilité de chacune des méthodes de diagnostic, ont été réalisées. Les performances diagnostiques des examens, correspondant à la capacité d'un examen à différencier les patients malades des patients sains, ont été calculées. Un test de Delong (97) a été réalisé permettant de comparer les deux approches en terme de performance diagnostique. Une analyse descriptive des données a été réalisée à l'aide de l'analyse exploratoire ACP (Analyse en Composante Principale). Un test de Mann-Whitney (98) a permis de comparer les moyennes entre VP et le reste des

modalités (VN/FP/FN). Une valeur-p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Le logiciel R version 3.3.2 a été utilisé.

L'analyse en Composantes Principales (ou A.C.P.) (99) est une méthode fondamentale en statistique descriptive multidimensionnelle. Cette méthode permet de traiter simultanément un nombre quelconque de variables, toutes quantitatives. Lorsque l'on étudie simultanément un nombre important de variables quantitatives, il est difficile d'en faire un graphique global. L'objectif de l'Analyse en Composantes Principales est de revenir à un espace de dimension réduit (le plus souvent 2), en déformant le moins possible la réalité. Il s'agit donc d'obtenir le résumé le plus pertinent possible des données initiales.

RESULTATS

I. Patients

Parmi les 32 patients ayant réalisé une 18F-Choline-TEP/TDM dans notre centre pour récurrence biochimique après curiethérapie de prostate entre décembre 2012 et décembre 2016, nous avons inclus les 21 patients ayant eu une IRM et une biopsie à visée diagnostique répondant au GS. Parmi les 11 patients exclus, 6 avaient été traités par hormonothérapie d'emblée sans réalisation de biopsies, 4 présentaient une suspicion de rechute régionale ou métastatique associée, et 1 patient avait été traité initialement hors centre.

L'âge moyen des patients au moment de l'élévation du taux de PSA était de 66 ans (médiane = 67 ans, étendue = 54-79). La récurrence biologique survenait en moyenne à 68 mois du traitement initial (médiane = 66 mois, étendue = 20-118).

Le taux de PSA au moment de la rechute biologique était de 3,9 ng/ml en moyenne (médiane = 3,07 ng/ml, étendue = 1,87-9,2) avec un temps de doublement moyen à 58 mois (médiane = 19,6 mois étendue = 5,2-840 =) et un suivi médian après la rechute biologique de 12,5 mois (moyenne = 13,4 étendue = 8,8-36,5). Les autres caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1.

Variabes	Moyenne	Médiane	Etendue
Age (année)	66	67	54 – 79
PSA ng/ml	3,9	3,07	1,87 – 9,2
Délai rechute biologique (mois)	68	66	20,07 – 118
Délai nadir–rechute biologique (mois)	39	37	6 – 72
Temps de doublement du PSA (mois)	58	19	5 – 840
Délai IRM-TEP (mois)	2,2	1,6	0,4 – 7,2
Délai TEP-biopsie (mois)	2,6	1,5	0,1 – 17,3
Délai IRM-biopsie (mois)	3,8	2,8	0,8 – 16,5
Suivi (mois)	13,4	12,5	3 – 36,5

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à la rechute biologique

II. La 18F-Choline-TEP/TDM (analyse par patient)

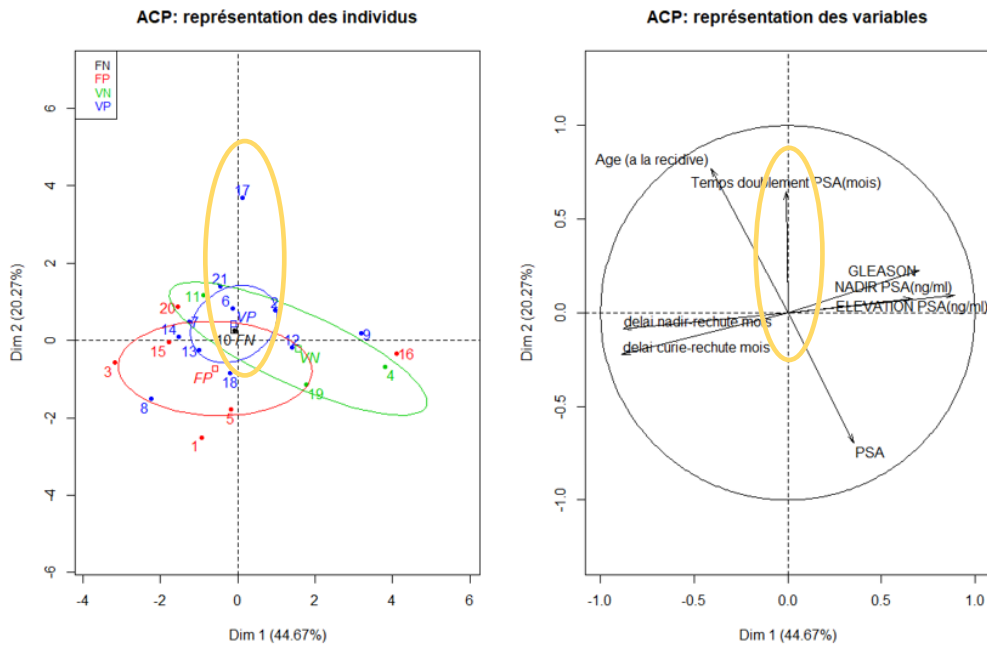
La 18F-Choline-TEP/TDM était positive dans 81% (17 patients) et négative dans 19% des cas (4 patients). La proportion de VP était de 52% (11 patients), de VN de 14% (3 patients) de FP de 29% (6 patients) et FN de 5% (1 patient). La sensibilité était de 92% et la spécificité de 33%, avec une VPP de 65% et une VPN de 75%. La précision diagnostique était de 67%.

Les caractéristiques des sites de fixation sont développées dans le tableau 2.

Détails de fixation	Moyenne	Médiane	Etendue
SUV max précoce central	2,32	2,2	1 – 5,8
SUV max tardive central	2,48	2,5	1,6 – 3,3
Delta SUV central	17,71	18	-57 – 71
SUV max précoce périphérique	2,32	2,2	1 – 3,4
SUV max tardif périphérique	2,99	3	1,7 – 3,9
Delta SUV périphérique	36	19	-9 – 160

Tableau 2 : Intensité de fixation de la 18F-Choline-TEP/TDM au temps précoce et tardif au niveau central et périphérique.

Une analyse en composante principale a montré une corrélation entre le temps de doublement du PSA et les examens VP (figure 6), cette corrélation n'est pas significative au test de Wilcoxon ($p = 0,07$).



A gauche : Représentation dans l'espace des 21 patients inclus

A droite : Représentation dans l'espace des données de la maladie et des caractéristiques des patients

Corrélation entre les patients VP et le temps de doublement du PSA

Figure 6 : Analyse en composante principale permettant une corrélation des données patients aux résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM.

L'analyse en composante principale (figure 8) a montré une corrélation entre les résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM et du delta SUV périphérique. Cette donnée a donc été explorée. Le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative entre les patients dont la biopsie était positive et ceux dont la biopsie était négative ($p=0,27$).

Un exemple d'examen avec renforcement de la fixation au temps tardif associé à une comparaison aux données histologiques est visible sur la figure 7.

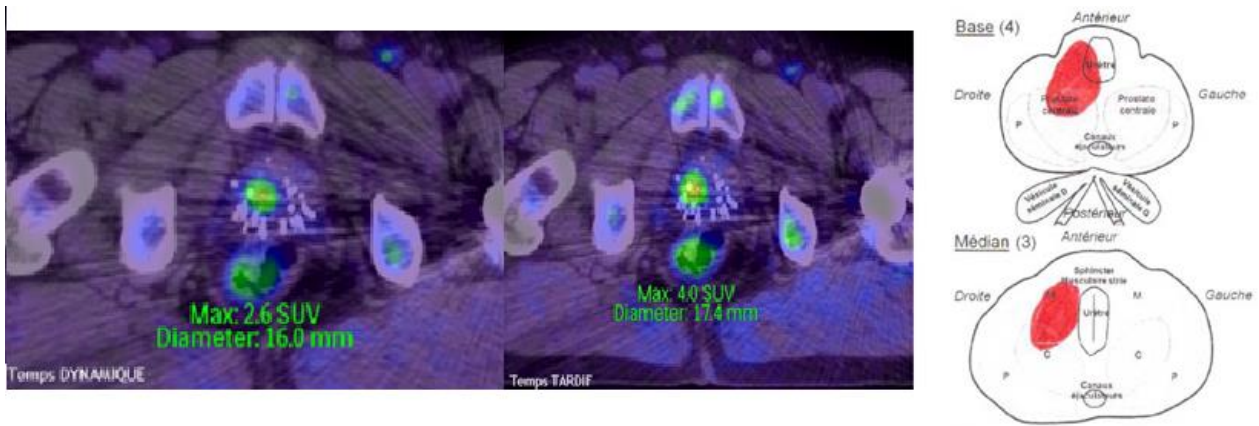
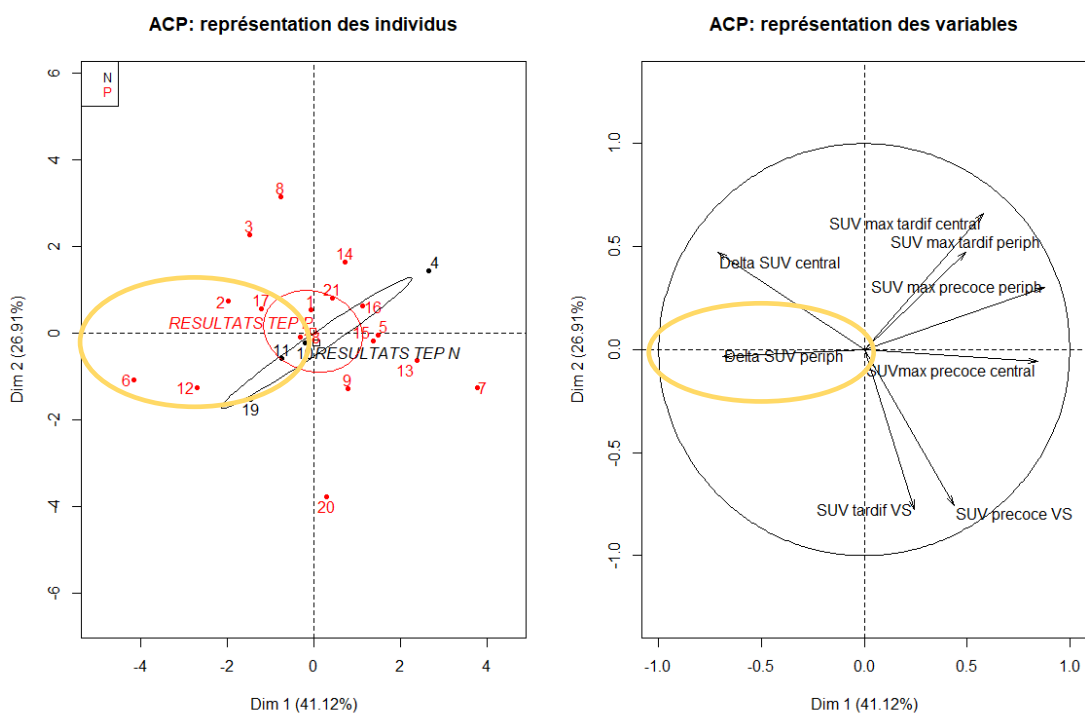


Figure 7 : Exemple d'examen à la 18F-Choline-TEP/TDM avec augmentation de l'hypermétabolisme au temps tardif confronté aux résultats histologique sur la pièce de prostatectomie



A gauche : Représentation dans l'espace des 21 patients inclus

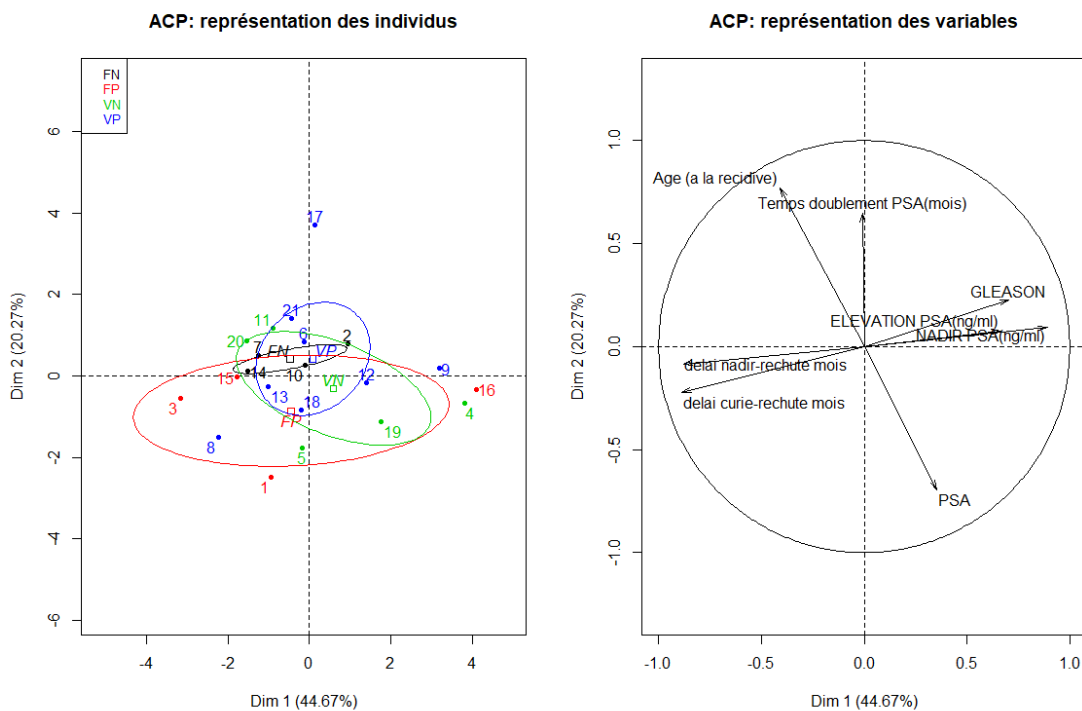
A droite : Représentation dans l'espace des données de l'examen

Corrélation entre les VP et le delta SUV périphérique

Figure 8 : Analyse en composante principale permettant une corrélation des données de l'examen aux résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM.

III. L'IRM (analyse par patient)

L'IRM était positive pour 57% des patients (12 patients) et négative pour 43% des patients (9 patients). Parmi eux les taux de VP, VN, FP, FN étaient respectivement de 38% (8 patients), 24% (5 patients), 19% (4 patients) et 19% (4 patients). La sensibilité était de 67% et la spécificité de 56%, avec une VPP de 67% et une VPN de 56%. La précision diagnostique était de 62%. La taille de la lésion retrouvée était de 8,5mm en moyenne avec une médiane à 9mm (4-12). Aucune corrélation entre les résultats de l'IRM et les caractéristiques des patients n'a été retrouvée à l'analyse en composante principale. (Figure 9)



A gauche : Représentation dans l'espace des 21 patients inclus,

A droite : Représentation dans l'espace des données de l'examen

Pas de corrélation.

Figure 9 : Analyse en composante principale dans le but de corrélér les données des patients aux résultats de l'IRM.

IV. Comparaison des résultats de l'IRM et la 18F-Choline-TEP/TDM (analyse par patient)

La comparaison des performances de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM ne montre pas de différence significative entre ces deux modalités ($p=0,63$).

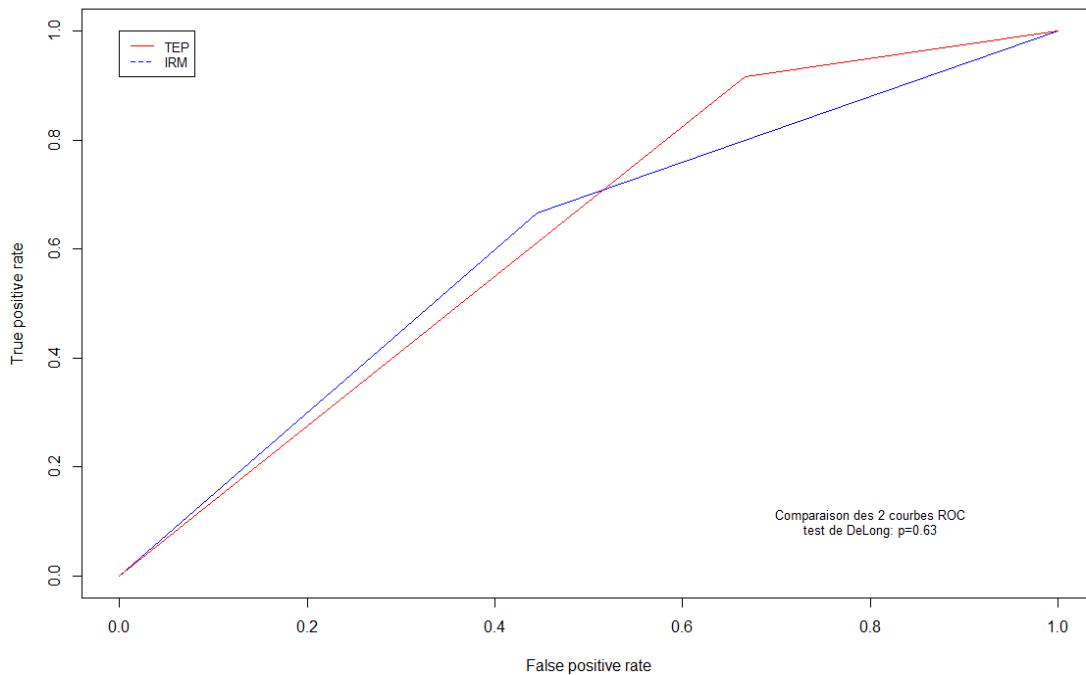


Figure 10 : Comparaison des courbes ROC en fonction des performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM.

Parmi les 21 patients inclus dans cette étude, les deux examens (18F-Choline-TEP/TDM et l'IRM) étaient positifs chez 57% des patients (12 patients). Les biopsies étaient positives et confirmaient ce résultat chez 67% d'entre eux (8 patients) et elles étaient négatives chez 33% (4 patients). Les deux examens étaient négatifs chez 19% (4 patients), ce résultat était confirmé chez 75% d'entre eux (3 patients) par les biopsies. Les biopsies étaient positives malgré la négativité des 2 examens pour 1 patient. Le résultat de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM étaient discordants chez 24% (5 patients) avec une négativité de l'IRM et une positivité de 18F-Choline-

TEP/TDM pour ces 5 patients. Les biopsies étaient positives chez 60% et négatives chez 40% des patients (figure 11).

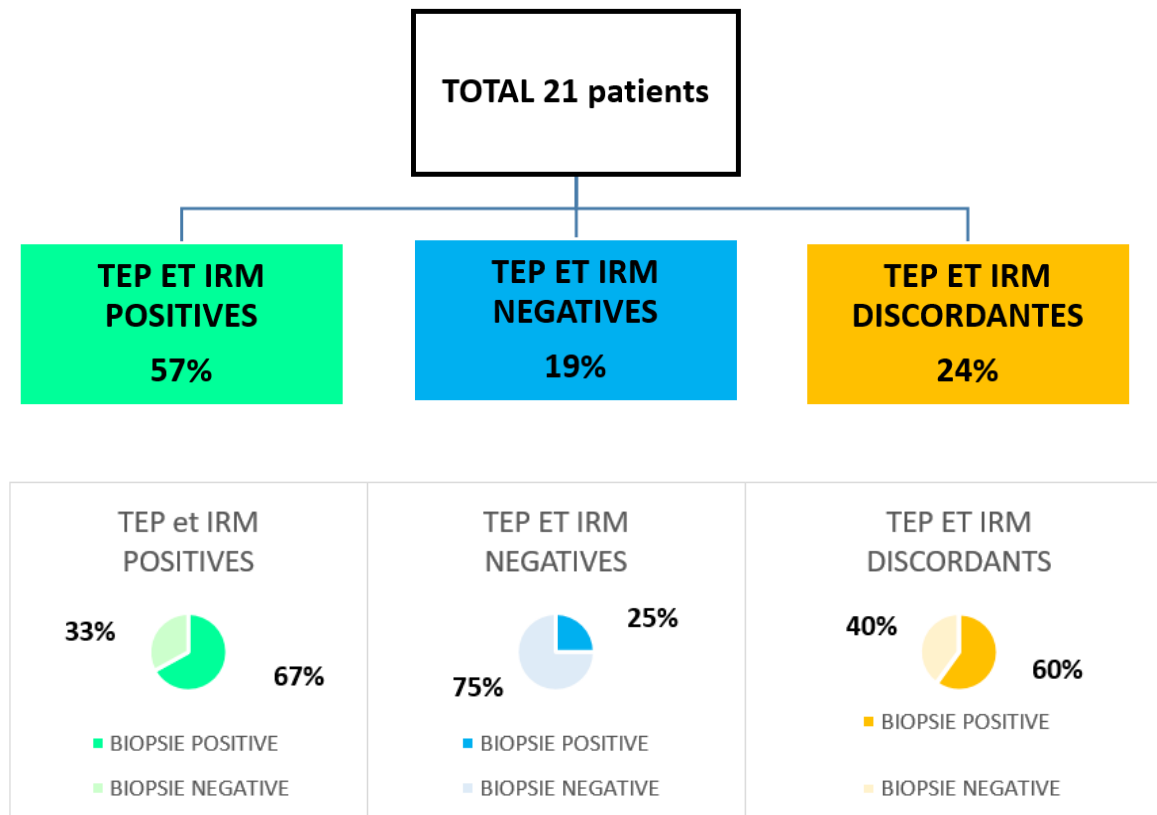


Figure 11 : Répartition des résultats en fonction des résultats de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM.

V. Analyse par segment

Concernant l'analyse des résultats des examens d'imagerie par segment, les 168 segments des 21 patients ont été analysés.

Pour la 18F-Choline-TEP/TDM, il a été retrouvé 8 SVP, 123 SVN, 27 SFP et 10 SFN. La sensibilité était de 44%, la spécificité de 82%, la VPP de 23% et la VPN de 92% avec une précision diagnostique de 78%.

Pour l'IRM il a été retrouvé 0 SVP, 137 SVN, 14 SFP et 17 SFN, la spécificité était de 91% avec une VPN de 89% et une précision diagnostique de 82%.

VI. Histologie

La biopsie était positive pour 57% des patients (12 patients) et négative pour 43% des patients (9 patients). La taille du fragment positif était en moyenne de 2,04 mm avec une médiane à 2mm (1-3). Parmi les 17 fragments biopsiques positifs, 35% (6 fragments) étaient de Gleason 6, 47% (8 fragments) étaient de Gleason 7, 5% (1 fragment) était de Gleason 8 et 11% (2 fragments) étaient de Gleason 9.

La biopsie retrouvait une atteinte limitée à un segment dans 58% des cas (7 patients). Le segment envahi était au niveau de l'apex pour tous ces patients. Elle était positive au niveau de deux segments ou plus chez 42% des patients (5 patients).

Les 9 patients dont la biopsie était négative ont été surveillés par examen clinique et dosage du PSA. Au cours de cette surveillance quatre patients ont présenté une réélévation du PSA. Une rechute ganglionnaire a été diagnostiquée chez l'un entre eux, un second a été mis sous hormonothérapie avec un bilan d'imagerie non modifié et deux patients sont en cours d'exploration. Pour cinq patients le taux de PSA est resté stable, sans élévation au cours de la surveillance. Parmi les 12 ayant eu une confirmation histologique de la récurrence locale, 7 patients ont été traités par prostatectomie de rattrapage robot-assistée. Chez ces patients, l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie montrait une atteinte plus étendue que celle objectivée par les biopsies. A noter qu'un délai moyen de 83 jours séparait la biopsie de la prostatectomie.

VII. Analyse dosimétrique

La dosimétrie J0 per échographique montrait un volume prostatique moyen à 31,04 cm³. Le V144, la D90 et la V150% était en moyenne à 97% (86,8-99,6), 171,50Gy (130-190,7) et 65,27% (56,68-75,10).

La dosimétrie J30 sur TDM montrait un volume prostatique moyen à 35,73 cm³, un V144 moyen à 90,31% (80-99,8), une D90 moyenne à 147,76Gy (112,50-177), un V150% moyen à 52,21% (21,5-66,5) (tableau 3).

	Dosimétrie J0			Dosimétrie J30		
	Moyenne	Médiane	Etendue	Moyenne	Médiane	Etendue
Volume prostatique (cm³)	31,04	28,8	20,5 – 60,7	35,73	33	24 – 64
V144(%)	96,79	97	86,8 – 99,6	90,31	91	80 – 99,8
D90(Gy)	171,5	175	130 – 190,7	147,76	147	112,5 – 177
V150(%)	65,27	64,4	56,7 – 75,1	52,21	58,19	21,5 – 66,5

V144(%) : Pourcentage de volume prostatique recevant 144Gy, D90(Gy) : Dose reçue par 90% du volume prostatique en gray, V150(%) : Pourcentage de volume prostatique recevant 150% de la dose de prescription.

Tableau 3 : Données dosimétriques du traitement initial par curiethérapie des patients dont la rechute est confirmée.

L'étude dosimétrique qualitative portait sur 7 patients parmi les 12 patients présentant une rechute histologique confirmée.

Le volume de récurrence moyen délimité était de 8,55cm³ (0,72-24,5). La D90, la D50 et le V144 moyen au niveau du volume de rechute étaient respectivement de 104,8Gy (9,58-184) 163,97Gy (22,1-270) 59,16% (0-100) (tableau 4). Une DR90 était inférieure à 130Gy, définissant un site de sous-dosage au niveau de la rechute, était retrouvée chez 57% des patients étudiés (4 patients). Parmi ces 4 patients, la récurrence

concernait les vésicules séminales pour trois patients, le milieu et l'apex prostatique sans atteinte de la base chez 1 patient.

	Moyenne	Médiane	Etendue
Volume de la rechute (cm3)	8,55	4,21	0,72 – 24,5
DR90 (Gy)	104	116,5	9,6 – 184
DR50 (Gy)	163,97	170	22,1 – 270
VR144 (%)	59,16	67,14	0 – 100

DR90(Gy) : dose reçue par 90% du volume de la rechute en gray, DR50 : dose reçue par 50% du volume de la rechute en gray, VR144(%) : pourcentage du volume de la rechute ayant reçu 144 Gray.

Tableau 4 : Données dosimétriques du volume de rechute reporté sur le scanner dosimétrique de J30 pour 7 patients

DISCUSSION

Dans cette étude nous avons évalué les performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM pour la recherche des récidives locales et n'avons pas retrouvé de différence significative entre ces deux examens. Avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 33% la 18F-Choline-TEP/TDM avait une précision diagnostique de 67%, contre 62% pour l'IRM avec une sensibilité moins élevée (67%) mais une meilleure spécificité (56%). A notre connaissance il s'agit de la première étude comparant les performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM réalisée sur une population homogène traitée par curiethérapie exclusive. Quero *et al.* (63) ont étudié les performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM sur une population hétérogène traitée par radiothérapie ou curiethérapie. Dans cette étude la combinaison des résultats de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM permettait de retrouver les sites de rechutes locales chez 70% des patients. Les auteurs n'ont pas comparé les performances diagnostiques des deux examens d'imageries, toutefois la localisation des sites de récidives était similaire avec l'IRM et la 18F-Choline-TEP/TDM.

A noter que parmi les 24 patients ayant une rechute locale, seulement 10 avaient une confirmation histologique. Comme dans notre étude, ils n'ont pas retrouvé de facteurs prédictifs de positivité des examens d'imagerie.

I. La 18F-Choline-TEP/TDM (analyse par patient)

De nombreuses études ont évalué les performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM pour la détection des récidives locales après traitement curatif par radiothérapie externe ou prostatectomie radicale. Dans leur méta-analyse, Umbehrr *et al.* (100) ont montré une sensibilité et une spécificité poolées respectivement de 85% (95% IC, 79 - 89) et 88% (95% IC, 3 - 95). Evangelista *et al.* (5) ont des résultats similaires dans leur méta-analyse avec une sensibilité poolée de 75,4% (95% IC, 66,9 – 82,6%) et une spécificité poolée de 82% (95% IC, 68,6 – 91,4%). Notre étude retrouve

une sensibilité plus importante (92%) et une moins bonne spécificité (33%) de la 18F-Choline-TEP/TDM que les données de la littérature (5,100,101). Cependant ces méta-analyses portent sur des populations non homogènes, avec des patients traités majoritairement par radiothérapie externe ou prostatectomie. D'autre part après curiethérapie le taux de PSA peut mettre plusieurs années à atteindre un nadir (47,48). Dans cet intervalle des fluctuations peuvent être observées. Le rebond de PSA correspond à une élévation temporaire du taux de PSA sans récurrence de la maladie, ce phénomène probablement d'origine inflammatoire rend l'interprétation des examens d'imagerie plus difficile et peut expliquer la faible spécificité dans notre étude.

L'imagerie nucléaire utilisant comme traceur le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) a également été étudiée dans la recherche des sites de récurrences, et a montré des résultats prometteurs. En effet Eiber *et al.* retrouvaient un taux de détection de 96,8% lorsque le PSA était ≥ 2 ng/ml (102). Les performances diagnostiques du 68Ga-PSMA-TEP/TDM et de la 18F-Choline-TEP/TDM ont été comparées, montrant une supériorité du 68Ga-PSMA-TEP/TDM notamment dans la détection des récurrences locales (103). Einspieler *et al.* ont évalué le 68Ga-PSMA-TEP/TDM pour la détection des sites de récurrences au moment de la rechute biologique, après traitement par curiethérapie ou radiothérapie externe. Cette étude a montré un taux de détection des sites de récurrence de 95,3% (tous sites confondus) lorsque le taux de PSA était compris entre 2 et 5 ng/ml, associé à un taux de 63,5% pour les récurrences locales. Elle a également montré un taux de détection significativement plus important après radiothérapie externe (97,4%) qu'après curiethérapie (78%) ($p = 0,0006$)(104). Ceci confirme la difficulté d'interprétation des examens d'imagerie après curiethérapie.

II. L'IRM (analyse par patient)

Morgan *et al.* (69) ont étudié les performances diagnostiques de l'IRM dans la recherche des récurrences locales après radiothérapie externe et ont retrouvé une

sensibilité de 93.8% et une spécificité 75%. Dans leur méta-analyse, Wu *et al.* (71) montraient des résultats de sensibilité et de spécificité poolées dans la recherche de récurrences locales après radiothérapie de 90%, (95% IC 77-97%) et 81% (95% IC 64-93%) respectivement (71). Les résultats de notre étude montrent une sensibilité et une spécificité moins élevées (67% et 56% respectivement) que les données de la littérature (69,71). L'interprétation de l'IRM après curiethérapie est cependant plus difficile. Après radiothérapie externe on observe une fibrose prostatique avec une hypo-vascularisation en séquences dynamiques et une atrophie métabolique en spectroscopie (94). Cependant après curiethérapie, Kirilova *et al* (74) ont montré la persistance en spectroscopie d'une activité métabolique diffuse résiduelle intra-prostatique sans lien avec la récurrence de la maladie, plutôt d'allure inflammatoire. Ceci s'ajoute aux artefacts induits par les grains d'iode et rend l'interprétation de l'IRM après curiethérapie plus complexe (73).

III. Analyse par segment

L'analyse des résultats de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM par segment a montré une sensibilité moins élevée et une spécificité beaucoup plus élevée. En effet, lorsque l'on considère les résultats par segment, la VPN de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM sont respectivement de 92% et 89%. Ces résultats concordent avec ceux de Kanoun *et al.*(6) qui ont étudié les performances diagnostiques de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM dans la recherche des récurrences locales après radiothérapie qui ont retrouvé une sensibilité et spécificité pour la 18F-Choline-TEP/TDM et l'IRM respectivement de 34% et 87%, et de 32% et 87%. Si les examens d'imagerie ne retrouvent pas d'anomalie dans un segment, il est fort probable que celui-ci soit indemne de récurrence. Cependant la sensibilité de ces examens est faible. En effet la sensibilité pour la recherche des sites suspects de récurrence par segments était de 44% pour la 18F-Choline-TEP/TDM et n'a pas pu être calculée pour l'IRM puisque aucun segment considéré comme suspect par l'IRM n'a été confirmé par l'examen anatomopathologie avec 0 SVP. Après curiethérapie de prostate l'interprétation de

l'IRM est complexe du fait des artéfacts liés aux grains d'iode. De plus dans notre étude les biopsies n'ont pas été réalisées sous logiciel de fusion d'imagerie ce qui peut expliquer nos résultats d'analyse par segment (73,74).

IV. Facteurs prédictifs des résultats d'imagerie

Dans la méta-analyse de Treglia *et al.* (78) il a été montré que le temps de doublement et la vélocité étaient les principaux facteurs prédictifs de positivité de l'examen. La 18F-Choline-TEP/TDM est plus performante lorsque le taux de PSA est > 1ng/ml, le temps de doublement < 6 mois et la vélocité > 2 ng/ml/an. Nous avons également retrouvé une corrélation entre le temps de doublement du PSA et la 18F-Choline-TEP/TDM mais celle-ci n'était pas significative. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les données patients, les données des examens et les résultats des examens d'imagerie.

Nos résultats sont limités par un effectif faible, ce manque de puissance pouvant expliquer l'absence de significativité de nos résultats.

V. Association IRM et 18F-Choline-TEP/TDM

L'association de la 18F-Choline-TEP/TDM et de l'IRM dans la détection des récidives locales a été étudiée par Kanoun *et al.*(6). Les auteurs ont comparé les résultats de l'IRM et de la 18F-Choline-TEP/TDM interprétés séparément, aux données d'une interprétation conjointe des deux examens. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre ces trois modalités. Dans notre étude, lorsque les résultats des deux examens étaient associés, le taux de détection des VP semblait plus élevé (67%). Les examens ont cependant été revus de façon séparée sans interprétation conjointe.

VI. Le Gold Standard

En situation de rechute locale, il n'y a pas de standard de traitement de rattrapage. Devant le risque de toxicité des traitements locaux de rattrapages, l'obtention d'une preuve histologique de la récurrence locale est recommandée (65). La biopsie a donc été

choisie comme GS dans notre étude. L'interprétation des biopsies après radiothérapie externe ou curiethérapie est cependant complexe. Compte tenu du mécanisme d'action de l'irradiation avec notamment un effet post-mitotique retardé, la disparition des cellules tumorales peut survenir 2 à 3 ans après l'irradiation (105,106). Un délai d'au moins 18 mois après l'irradiation est donc recommandé avant la réalisation de biopsies (94). La réalisation de biopsies transrectale étagées n'est pas une méthode parfaite et peut sous-estimer l'étendue de la récurrence (107). Ainsi, dans notre étude l'analyse histologique de la pièce de prostatectomie chez les 7 patients traités par prostatectomie de rattrapage montrait une récurrence plus étendue que l'atteinte objectivée par les biopsies.

VII. Etude dosimétrique

Il est admis que la réponse au traitement est corrélée à la dose délivrée. Une D90 de 140 Gy est un facteur prédictif de survie sans rechute biologique (44). L'étude dosimétrique à J30 montre un V144 moyen à 90,31% et une D90 moyenne à 147,76Gy, les contraintes de doses ont donc été respectées. Compte tenu de l'hétérogénéité de la distribution de dose au sein de la prostate, nous avons évalué les niveaux de dose au niveau des sites de récurrences locales en les délimitant sur le scanner dosimétrique J30 pour 7 patients. Lorsque l'on s'intéresse aux sites de récurrences, la DR90 moyenne était de 104 Gy (médiane = 116,5, écart-type = 64,61) et le VR144 moyen était de 59,16% (médiane = 67,14 écart-type = 40,79). Il a été montré que la base ainsi que les secteurs antérieurs étaient des zones difficiles à couvrir et recevaient des doses inférieures à la dose prescrite (144Gy) (108). Les sites de sous-dosages avec une dose reçue < à 130Gy ont été recherchés. Parmi les 7 patients dont les sites de récurrences ont été étudiés, nous avons retrouvé un sous-dosage chez 4 patients. Pour trois de ces quatre patients, le site de la rechute intéressait les vésicules séminales. Nos données sont donc en accord avec la littérature car les vésicules séminales ne sont pas implantées lors de la procédure, elles ne reçoivent donc pas la dose prescrite à la prostate. Malgré une évaluation

initiale systématique par IRM, validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), ceci peut également laisser supposer une sous-stadification initiale des patients sélectionnés pour la curiethérapie. Parmi les 12 patients présentant une rechute locale confirmée par les biopsies, cinq patients présentaient une atteinte exclusive de l'apex, et cinq autres présentaient une atteinte incluant la base prostatique. Ceci souligne l'importance de porter une attention tout particulière à la couverture de l'apex et de la base lors de l'implantation.

Dans l'étude de Crehange *et al* (107) comparant la cartographie des biopsies prostatiques chez les patients présentant une rechute locale après curiethérapie à la dosimétrie initiale, 77% des segments avec une biopsie positive étaient sous-dosés. La recherche des zones de sous dosage est important et peut avoir une implication thérapeutique puisque ces zones peuvent bénéficier d'une ré-irradiation focale de rattrapage sans augmentation du risque de toxicité (107).

VIII. Traitement de rattrapage

Parmi nos 12 patients dont la récurrence a été confirmée, le traitement de la récurrence locale était l'hormonothérapie pour 2 patients, une prostatectomie coeliorobotisée pour 7 patients, les ultrasons focalisés de haute intensité pour 2 patients et la surveillance pour 1 patient. En effet, devant une décroissance spontanée du taux de PSA, ce dernier n'a pas été traité. Pour ce patient il semble que les biopsies aient été réalisées dans un délai trop court (2,7 ans) après la curiethérapie, donnant un résultat histologique faussement positif. Dans notre étude, 75% des patients présentant une rechute locale confirmée ont eu un traitement de rattrapage. Ce taux est nettement supérieur aux données de la littérature. En effet parmi les patients présentant une récurrence locale de leur maladie après traitement curatif par radiothérapie externe ou curiethérapie, seulement 2% ont un traitement de rattrapage local (80). Les options les plus souvent retenues étant la surveillance et l'hormonothérapie. Le traitement de rattrapage peut bénéficier à certains patients sélectionnés, le défi étant d'éviter de sur-traiter des patients pouvant être surveillés

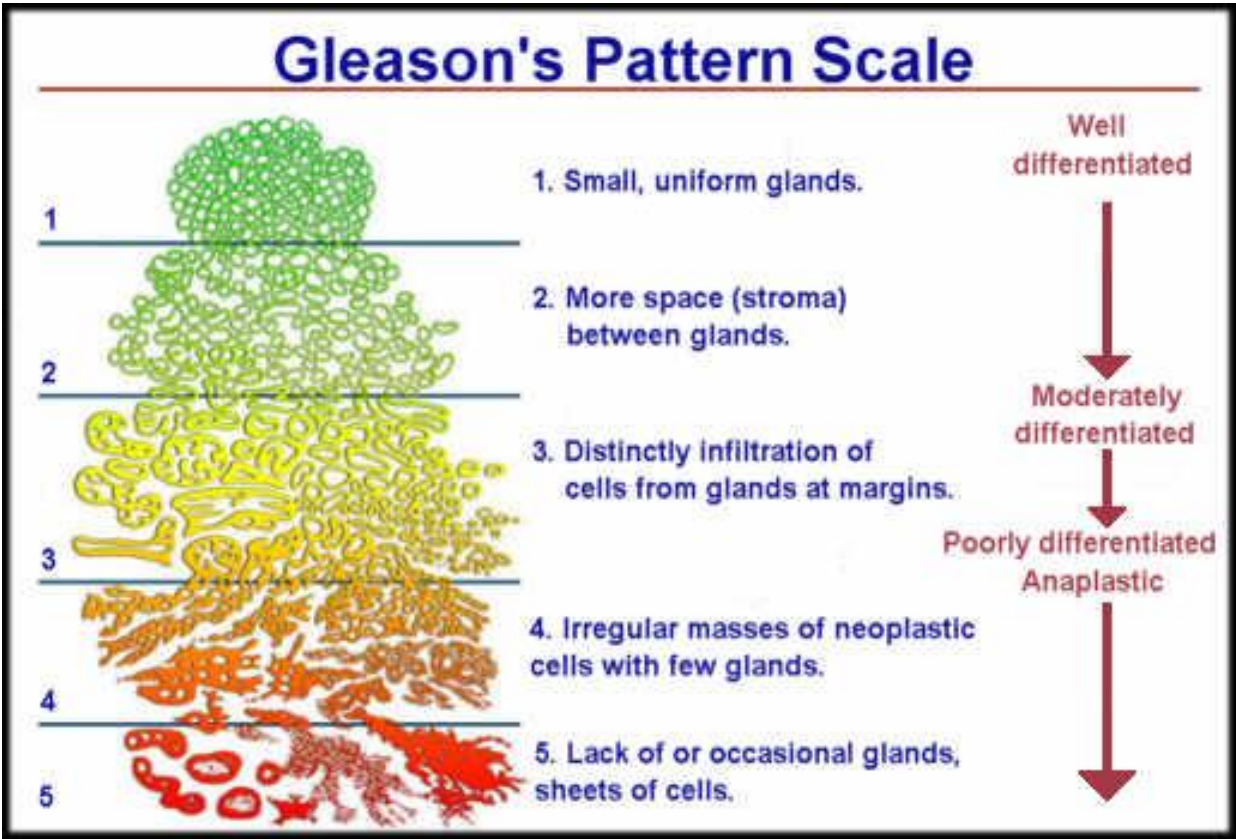
ou de sous-traiter à l'inverse des patients dont la récurrence est en réalité plus étendue (80). Plusieurs options de traitement local de rattrapage sont possibles après traitement à visée curative comme la curiethérapie, la prostatectomie de rattrapage ou les ultrasons focalisés (93,109). La curiethérapie de rattrapage est une technique validée avec l'existence d'un consensus (84). Celle-ci peut être réalisée en bas débit ou en haut débit de dose. Des techniques de ré irradiations partielles des zones de récurrence et de sous-dosage ont été étudiées avec des résultats prometteurs (110). L'étude de Hsu *et al* (87) a montré une survie sans récurrence biologique de 71,4% sans toxicité génito-urinaire de grade 3 ou 4. Les données actuelles devraient être prochainement complétées par les données des essais en cours (essai RTOG et CAPRICUR).

CONCLUSION

Les données de la littérature concernant la recherche de récurrences locales en imagerie après curiethérapie de prostate sont rares. En effet, l'interprétation des examens d'imagerie est plus complexe après curiethérapie. Dans cette étude nous avons montré que l'IRM et la 18F-Choline-TEP/TDM présentent des résultats équivalents pour la recherche des sites de récurrences locales après curiethérapie de prostate avec des performances diagnostiques d'environ 60%. Les biopsies de confirmation restent donc nécessaires devant des performances diagnostiques insuffisantes. Compte tenu de l'émergence de modalités d'imagerie de plus en plus performantes dans la recherche de récurrences, tel que le TEP scanner utilisant comme marqueur le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen)(103), il est important de poursuivre ce travail en comparant nos données à ces nouvelles modalités dans le but d'améliorer la détection des sites de récurrences locales et de favoriser le développement des traitements de rattrapage.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de Gleason (10)



Annexe 2 : Classification TNM 2010 septième édition

T : tumeur primitive

T0 : tumeur non retrouvée

T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué

- T1b > 5 % du tissu réséqué

- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du

PSA

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

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

- T2c : atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale

- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

T4 : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

N1Mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux

- M1b : atteinte osseuse

- M1c : autres sites

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep 1;60(5):277–300.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618–29.
4. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):157–63.
5. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and Biochemical Relapse of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):305–14.
6. Kanoun S, Walker P, Vrigneaud J-M, Depardon E, Barbier V, Humbert O, et al. 18 F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Early Local Recurrence of Prostate Cancer Initially Treated by Radiation Therapy: Comparison With Systematic 3-Dimensional Transperineal Mapping Biopsy. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Apr;97(5):986–94.
7. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Uhry Z, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa. 2017. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>.
8. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143–8.
9. Molinié V, Sibony M, Fromont G, de Fromont M, Aillet G, Balaton A, et al. te. *Ann Pathol*. 2008 Oct;28(5):467–73.
10. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar;50(3):125–8.
11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct;1.
12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 2014 Dec;384(9959):2027–35.

13. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):354–60.
14. AMELI. Guide Dépistage du cancer de la prostate. 2018.
15. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 2016 Nov;27:S95–143.
16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239–46.
17. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl.* 1996;7:3–16.
18. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal Approach for Prostate Cancer Detection as Initial Biopsy: Prospective Randomized Study Comparing Transperineal Versus Transrectal Systematic 12-Core Biopsy. *Urology.* 2008 Feb;71(2):191–5.
19. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. BASELINE STAGING OF NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER: A SUMMARY OF THE LITERATURE. *J Urol.* 2004 Jun;171(6):2122–7.
20. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-escalated External-beam Radiation Therapy. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):895–902.
21. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):281–6.
22. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):812–22.
23. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, 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.
24. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2883–91.
25. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External-Beam Radiation Therapy With External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1192–9.

26. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012 May;103(2):217–22.
27. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Jun;98(2):275–85.
28. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Jun 30;14(7):415–39.
29. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):6–19.
30. Polo A, Salembier C, Venselaar J, Hoskin P. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2010 Jan;94(1):12–23.
31. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 Dec;57(3):315–21.
32. Shaikh T, Zaorsky NG, Ruth K, Chen DY, Greenberg RE, Li J, et al. Is it necessary to perform week three dosimetric analysis in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer when day 0 dosimetry is done? A quality assurance assessment. *Brachytherapy*. 2015 May;14(3):316–21.
33. Pommier P, Guérif S, Peiffert D, Créhange G, Hannoun-Lévi J-M, de Crevoisier R. Curiethérapie des cancers de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S210–5.
34. Crook JM, Potters L, Stock RG, Zelefsky MJ. Critical organ dosimetry in permanent seed prostate brachytherapy: Defining the organs at risk. *Brachytherapy*. 2005 Jan;4(3):186–94.
35. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2007 Apr;83(1):3–10.
36. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Anderson RL, Smeiles BJ, et al. The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 15;54(4):1055–62.
37. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JGH, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-Term Biochemical and Survival Outcome of 921 Patients Treated With I-125 Permanent Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Apr;76(5):1433–8.
38. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Feb;67(2):327–33.

39. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Customized Dose Prescription for Permanent Prostate Brachytherapy: Insights From a Multicenter Analysis of Dosimetry Outcomes. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Dec;69(5):1472–7.
40. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group: CANCER CONTROL RATES: COMPARISON OF TREATMENT OPTIONS. *BJU Int*. 2012 Feb;109:22–9.
41. Chen AB, D’Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and Treatment Factors Associated With Complications After Prostate Brachytherapy. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5298–304.
42. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(4):362–8.
43. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006 May;79(2):185–9.
44. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Apr 1;41(1):101–8.
45. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D’Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2016 Jan;14(1):19–30.
46. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jul;65(4):965–74.
47. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1;51(1):31–40.
48. Iannuzzi CM, Stock RG, Stone NN. PSA kinetics following I-125 radioactive seed implantation in the treatment of T1-T2 prostate cancer. *Radiat Oncol Investig*. 1999;7(1):30–5.
49. Caloglu M, Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology*. 2009 Dec;74(6):1183–90.
50. Wallner KE, Blasko J, Dattoli MG. Prostate brachytherapy made complicated. 2nd ed, pp 16.1-16.30. Seattle, SmartMedicine.
51. McGrath SD, Antonucci JV, Fitch DL, Ghilezan M, Gustafson GS, Vicini FA, et al. PSA bounce after prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. *Brachytherapy*. 2010 Jun;9(2):137–44.
52. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, et al. [PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2007 May;11(3):105–10.

53. Hackett C, Ghosh S, Sloboda R, Martell K, Lan L, Pervez N, et al. Distinguishing prostate-specific antigen bounces from biochemical failure after low-dose-rate prostate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2014 Oct;6(3):247–53.
54. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):450–6.
55. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):448–53.
56. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology*. 2004 Jan;63(1):110–3.
57. Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 2000 May;18(2):160–5.
58. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1085–9.
59. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, et al. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2001–5.
60. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 15;50(4):845–9.
61. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR, and the Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE) Investigators. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: Likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer*. 2008 Jan 15;112(2):307–14.
62. Neppi-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, Rapiti E, Rachtan J, Holleczeck B, et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 May;23(5):1325–34.
63. Quero L, Vercellino L, de Kerviler E, Mongiat-Artus P, Culine S, Merlet P, et al. 18F-Choline PET/CT and Prostate MRI for Staging Patients With Biochemical Relapse After Irradiation for Prostate Cancer: *Clin Nucl Med*. 2015 Nov;40(11):e492–5.
64. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU. Radical Radiation for Localized Prostate Cancer: Local Persistence of Disease Results in a Late Wave of Metastases. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(15):3199–205.
65. Hennequin C, Hannoun-Lévi J-M, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Oct;21(6–7):433–6.

66. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003 Mar;61(3):607–11.
67. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2002 Oct;16(4):451–63.
68. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int*. 2014 Feb;113(2):218–27.
69. Morgan VA, Riches SF, Giles S, Dearnaley D, deSouza NM. Diffusion-Weighted MRI for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiotherapy. *Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):596–602.
70. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):26–42.
71. Wu LM, Xu J-R, Gu HY, Hua J, Zhu J, Chen J, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Local Prostate Cancer Recurrence after External Beam Radiotherapy and Radical Prostatectomy. *Clin Oncol*. 2013 Apr;25(4):252–64.
72. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):441–8.
73. Lopes Dias J, Lucas R, Magalhães Pina J, João R, Costa NV, Leal C, et al. Post-treated prostate cancer: normal findings and signs of local relapse on multiparametric magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2814–38.
74. Kirilova A, Damyanovich A, Crook J, Jezioranski J, Wallace K, Pintilie M. 3D MR-Spectroscopic Imaging Assessment of Metabolic Activity in the Prostate During the PSA “Bounce” Following 125Iodine Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Feb;79(2):371–8.
75. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y, et al. The increased accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999 Dec;29(12):623–9.
76. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res*. 2001 Jan 1;61(1):110–7.
77. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):106–17.
78. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 2014 Jan 1 [cited 2018 Jun 2];52(5). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-5/cclm-2013-0675/cclm-2013-0675.xml>

79. Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Jun;62(2):448–53.
80. Tran H, Kwok J, Pickles T, Tyldesley S, Black PC. Underutilization of local salvage therapy after radiation therapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):701–6.
81. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects: Androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4):543–8.
82. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):802–20.
83. Punnen S, Cooperberg MR, D’Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):905–15.
84. Kaljouw E, Pieters BR, Kovács G, Hoskin PJ. A Delphi consensus study on salvage brachytherapy for prostate cancer relapse after radiotherapy, a Uro-GEC study. *Radiother Oncol*. 2016 Jan;118(1):122–30.
85. Ramey SJ, Marshall DT. Re-irradiation for salvage of prostate cancer failures after primary radiotherapy. *World J Urol*. 2013 Dec;31(6):1339–45.
86. Cosset J-M, Créhange G. Curiethérapie prostatique de rattrapage : solution pour les rechutes localisées après irradiation ? *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Dec;21(8):821.
87. Hsu CC, Hsu H, Pickett B, Crehange G, Hsu I-CJ, Dea R, et al. Feasibility of MR Imaging/MR Spectroscopy-Planned Focal Partial Salvage Permanent Prostate Implant (PPI) for Localized Recurrence After Initial PPI for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Feb;85(2):370–7.
88. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?action=openFile&FileID=9079>. RTOG 0526.
89. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956058>. CAPRICUR.
90. Fuller DB, Wurzer J, Shirazi R, Bridge SS, Law J, Mardirossian G. High-dose-rate stereotactic body radiation therapy for postradiation therapy locally recurrent prostatic carcinoma: Preliminary prostate-specific antigen response, disease-free survival, and toxicity assessment. *Pract Radiat Oncol*. 2015 Dec;5(6):e615-623.
91. Kaljouw E, Pieters BR, Kovács G, Hoskin PJ. *Radiother Oncol*. 2016 Jan;118(1):122–30.
92. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1204–11.
93. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, Williams A, McCartan N, Freeman A, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3071–8.

94. Rouvière O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: For whom, why and how? *Diagn Interv Imaging*. 2012 Apr;93(4):279–90.
95. Thomas L, Chemin A, Leduc N, Belhomme S, Rich E, Lasbareilles O, et al. Manual vs. automated implantation of seeds in prostate brachytherapy: Oncologic results from a single-center study. *Brachytherapy*. 2018 Jan;17(1):214–20.
96. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591–7.
97. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
98. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Stat*. 1947 Mar;18(1):50–60.
99. I.T. Jolliffe. *Principal Component Analysis, Second Edition*. Springer. 2002.
100. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):106–17.
101. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):55–69.
102. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May 1;56(5):668–74.
103. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11–20.
104. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, Krönke M, Rischpler C, Habl G, et al. Detection Efficacy of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med*. 2017 Jul;58(7):1081–7.
105. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):906–32.
106. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):355–67.
107. Crehange G, Krishnamurthy D, Cunha JA, Pickett B, Kurhanewicz J, Hsu I-C, et al. Cold spot mapping inferred from MRI at time of failure predicts biopsy-proven local failure after permanent seed brachytherapy in prostate cancer patients: Implications for focal salvage brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):246–50.

108. Merrick GS, Butler WM, Grimm P, Morris M, Lief JH, Bennett A, et al. Multisector prostate dosimetric quality: Analysis of a large community database. *Brachytherapy*. 2014 Mar;13(2):146–51.
109. Orré M, Piéchaud T, Sargos P, Richaud P, Roubaud G, Thomas L. Oncological and functional results of robotic salvage radical prostatectomy after permanent brachytherapy implants. *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Apr;21(2):119–23.
110. Créhange G, Roach M, Martin é., Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: Who, when, where and how? *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Oct;18(5–6):524–34.
111. D’Amico AV. 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.
112. Spadinger I, Morris WJ, Keyes M, Liu M, Shaffer R, Thompson A, et al. Quadrant dosimetry as a predictor of biochemical relapse in 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2011 Mar;10(2):87–97.
113. Sidhu S, Morris WJ, Spadinger I, Keyes M, Hilts M, Harrison R, et al. Prostate brachytherapy postimplant dosimetry: a comparison of prostate quadrants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):544–52.
114. Roach M, Kurhanewicz J, Carroll P. Spectroscopy in prostate cancer: hope or hype? *Oncol Williston Park N*. 2001 Nov;15(11):1399–410; discussion 1415-1416, 1418.
115. Pound CR. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.