



**TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ PAR
CURITHÉRAPIE : MODALITÉS ET GUIDE D'IMPLÉMENTATION DANS
UN SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE**

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur CHRIFI ALAOUI GHITA

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Radiothérapie–oncologie

SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR : BOUHAFI TOURIA

ET CO-ENCADREMENT DU PROFESSEUR : KHALFI SAMIA

Dr. T. BOUHAFI
Professeur
Oncologie
Radiothérapie
1145811

Session Juin 2024

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	4
1. Épidémiologie	4
2. Modalités de prise en charge des cancers de prostate	5
3. Généralités sur les types de curiethérapie (LDR, HDR, PDR)	8
II. Rappels anatomiques, classifications des tumeurs prostatiques et définitions....	10
1. Rappels anatomiques	10
2. Classification Tumor, Nodes, Metastasis (TNM)	12
3. Classifications pronostiques et anatomopathologie	13
4. Bilan pré-thérapeutique	17
a. Bilan clinique : évaluation fonctionnelle	17
b. Bilan paraclinique : biopsies / IRM / scintigraphie osseuse / scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) / débitmétrie urinaire	18
c. Test d'apoptose lymphocytaire radio-induit (Radiation-Induced CD8-T Lymphocyte Apoptosis ou RILA)	24
5. Définition de la récurrence biochimique et du rebond bénin de PSA	25
III. Le rationnel radio biologique et physique de la curiethérapie prostatique	28
IV. Aspect pratique : Guide de l'implémentation de la curiethérapie de la prostate dans un service de radiothérapie	31
1. Sélection des patients et traitement	31
2. Matériel de curiethérapie prostatique	32
3. Déroulement de la curiethérapie haut débit de dose (HDR)	34
a. Principe	34
b. Prescription du traitement de curiethérapie et objectifs dosimétriques	41
c. Délivrance du traitement de curiethérapie et mesures de radioprotection	44
d. Suivi des patients	44

**TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ PAR CURITHÉRAPIE : MODALITÉS ET
GUIDE D'IMPLÉMENTATION DANS UN SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE**

4. Déroulement de la curiethérapie bas débit de dose (LDR)	45
a. Protocole d'implantation des grains	47
b. Planification	48
c. Suite opératoire	53
d. Dosimétrie peropératoire	54
e. Dosimétrie à 1 mois	55
V. Conclusion	60
VI. Abréviations, glossaire	62
VII. BIBLIOGRAPHIE	64
VIII. ANNEXES	75
IX. Résumé	84

I. INTRODUCTION

1. Épidémiologie

En 2020, le cancer de prostate (CaP) était le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans 112 pays sur 185, suivi par le cancer du poumon dans 36 pays et le cancer colorectal dans 11 pays. Concernant son incidence, le CaP se trouve au second rang (37.5 pour 100,000 soit 1,4 million de nouveaux cas) après le cancer du poumon (39 pour 100 000) (1).

Les taux d'incidence peuvent être variables selon les pays (de 6,3 à 83,4 pour 100 000 hommes)(1). Ils sont les plus élevés en Europe du Nord et Amérique du Nord. Les différences d'incidences internationales sont probablement dues à des différences de développement du dépistage individuel par dosage du Prostate-specific Antigen (PSA). Il y eu une nette augmentation de l'incidence des CaP aux Etats-Unis dans les années 1980 à 1990 suite à la généralisation du test de dépistage chez tous les hommes. On note par la suite une baisse de cette incidence dans les années 2000, suite aux nouvelles recommandations de dépistage individuel. Cette évolution de l'incidence a été similaire dans les pays d'Europe du Nord, cependant, moins marquée avec une adoption du PSA plus tardive (2)(3).

En France, le CaP touchait 643 156 personnes en 2017, avec 50 400 nouveaux cas diagnostiqués en 2015. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans en 2018 (4).

Par ailleurs, il est la 5^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme (6,8% soit 375 000 décès) dans le monde, après le cancer du poumon (21,5%), le cancer du foie (10,5%), le cancer colorectal (9,3%) et le cancer de l'estomac

(9,1%) (1). Il est responsable de 8100 décès par an en France, en baisse depuis 2010 liée à l'amélioration des thérapeutiques.

Les survies globales à 5 ans et à 10 ans sont respectivement de 93% et 80 % tous stades confondus(4).

Après un traitement local standard par prostatectomie radicale (PR), les survies sans récurrence biochimique (SSRB) à 5 ans pour les CaP à faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque sont respectivement de 90,1%, 65,6% à 74% et de 25 à 30% selon les séries (5-7).

Les survies spécifiques à 15 ans sont respectivement pour les CaP à faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque de 2%, 10%, and 19% (8).

Les enjeux actuels sont d'améliorer la survie sans récurrence biochimique mais aussi la survie sans métastases, la survie spécifique des CaP et la qualité de vie des patients. Pour y parvenir, des approches multimodales sont nécessaires.

2. Modalités de prise en charge des cancers de prostate

Il existent plusieurs traitements pour la prise en charge des cancers de la prostate localisés, à savoir la prostatectomie radicale , la radiothérapie externe, la curiethérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et la cryothérapie.

Pour les cancers localisés à faible risque, il est possible de proposer toutes ces options thérapeutiques. Cependant, la surveillance active a une place importante dans la stratégie thérapeutique. Elle a un objectif curatif et permet de différer un traitement local (9) (10) (11). Elle consiste en un dosage régulier du PSA tous les 3 à 6 mois, un toucher rectal tous les 6 à 12 mois, une IRM annuelle et des biopsies prostatiques répétées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles internationaux repris par l'Association Française d'Urologie (CC-AFU) (12,13). La PR est également un traitement de référence pour les CaP localisés à faible risque ou risque intermédiaire avec une possibilité de préservation de la fonction érectile(10).

La radiothérapie externe a déjà fait ses preuves de contrôle biochimique dans des essais randomisés contrôlés, à raison de 74 Gy jusqu'à 80 Gy en fraction de 2 Gy sur la prostate ou selon des schémas hypofractionnés en délivrant 60 Gy en 20 fractions (14,15). La curiethérapie à bas débit de dose (LDR-BT) peut être proposée en monothérapie exclusive pour les cancers localisés à faible risque selon la classification du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (stade T1c-T2a et PSA $\leq$ 10ng/ml et Gleason $\leq$ 6) (16). Une revue systématique de la littérature publiée par le CC-AFU a démontré des résultats carcinologiques de la curiethérapie LDR par implants permanents d'iode 125 identiques à la chirurgie et la radiothérapie externe (*contrôle biochimique de 90% à 10 ans*) pour des carcinomes prostatiques à faible risque de récurrence(17). La curiethérapie à haut débit de dose (HDR-BT) en 2 fractions de 13,5 Gy ou 3 fractions de 11,5 Gy peut être une alternative à la LDR-BT (18,19).

Pour les cancers localisés à risque intermédiaire, les options thérapeutiques possibles sont la PR +/- avec curage ganglionnaire pelvien, la radiothérapie externe normofractionnée jusqu'à 78 Gy avec ou sans déprivation androgénique, la radiothérapie externe associée à un boost en HDR-BT ou LDR-BT (20-23). Une étude récente du NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a comparé la LDR-BT seule ou en association avec la radiothérapie externe (EBRT). Elle n'a pas montré de différence significative en terme de contrôle biochimique à 5 ans. Il y avait moins de toxicités tardives de grade ≥ 2 dans le groupe curiethérapie LDR seule(24). La LDR-BT seule peut être également proposée pour les cancers localisés de prostate à risque intermédiaire favorable (25). La HDR-BT ou LDR-BT seule n'est pas recommandée dans les cancers localisés à risque intermédiaire défavorable (25).

Pour les cancers localisés à haut risque de récurrence biochimique, une radio-hormonothérapie longue, une PR +/-avec curage ganglionnaire pelvien ou une radio-hormonothérapie associée à un boost en LDR-BT ou HDR-BT sont des alternatives thérapeutiques possibles à discuter selon l'âge, les comorbidités du patient et la faisabilité de chacune (26,27). La double hormonothérapie avec l'abiratéron associée à la radiothérapie est devenue un nouveau standard thérapeutique selon les nouvelles données de l'étude STAMPEDE(28).

3. Généralités sur les types de curiethérapie (LDR, HDR, PDR)

La curiethérapie apparait comme un traitement efficace dans la prise en charge des CaP localisés (29).

Le principe de la curiethérapie est d'implanter sous contrôle échographique des aiguilles par voie transpérinéale pour qu'une source radioactive permanente ou temporaire puisse délivrer une dose d'irradiation sur le volume cible prostatique (CTV). L'objectif principal est de réaliser une escalade de dose sur le CTV tout en diminuant les toxicités aux organes à risque (OAR) par un fort gradient de dose.

La curiethérapie interstitielle LDR par implantation permanente utilise des sources radioactives scellées dans la prostate comme des grains permanents d'iode 125 (LDR I¹²⁵) dans la majorité des cas. L'émission des rayons X et gamma se fait sur plusieurs mois. Par définition, le débit de dose est inférieur à 2 Gy/h (30).

Tandis que la curiethérapie interstitielle HDR utilise des sources radioactives temporaires comme l'iridium 192 (HDR Ir¹⁹²) après avoir placé des cathéters intra-prostatiques. Dans ce cas, le débit de dose est ≥ 12 Gy/h. Le traitement en HDR-BT peut être réalisé soit en temps réel (dosimétrie sous échographie au bloc opératoire) soit en différé (dosimétrie sur scanner ou IRM après implantation).

La curiethérapie interstitielle en débit pulsé est également possible pour les CaP. Elle utilise l'Iridium 192. En pratique, très peu de centres de radiothérapies la pratiquent en France. Cependant, en Allemagne, une étude de phase II retrouve des résultats dosimétriques et oncologiques similaires à la curiethérapie HDR et LDR (31,32).

II. Rappels anatomiques, classifications des tumeurs prostatiques et définitions

1. Rappels anatomiques

La prostate est une glande exocrine de l'appareil génital masculin en avant du rectum et en arrière de la vessie. Elle est traversée par l'urètre dans sa portion intra-prostatique et les canaux éjaculateurs. La prostate s'inscrit dans une forme de cône à l'image d'une châtaigne, dont le poids moyen varie entre 20 et 30 grammes. Sa base est supérieure et son apex est inférieur. La base prostatique se compose d'un renflement transversal. En avant de ce renflement, passe l'urètre. En arrière de ce renflement, se dessine la fente prostatique dans laquelle s'insinuent les canaux déférents et les vésicules séminales (VS)(33).

La prostate est composée de plusieurs glandes se déversant dans une trentaine de petits canaux s'abouchant eux-mêmes dans la paroi postérieure de l'urètre.

C'est en 1972 que John E. Mc Neal proposa une anatomie plus précise de la prostate avec 4 zones anatomiques distinctes (*Figure 1*) (34,35) :

- **Le stroma fibromusculaire antérieur**
- **L'isthme prostatique** (= zone transitionnelle) : situé en avant de l'urètre, dépourvu de glandes. Lieu de développement de l'hypertrophie bénigne de prostate.
- **La zone centrale** (= crâniale ou lobe médian) : situé entre l'urètre et des conduits éjaculateurs. Elle correspond à environ 25 % du tissu

prostatique. Zone sensible aux œstrogènes.

- **La zone périphérique** (= caudale) : composée du lobe gauche et du lobe droit, en arrière des canaux éjaculateurs. Elle correspond à environ 70% du tissu prostatique. Zone sensible aux androgènes et lieu de développement des cancers de prostate.

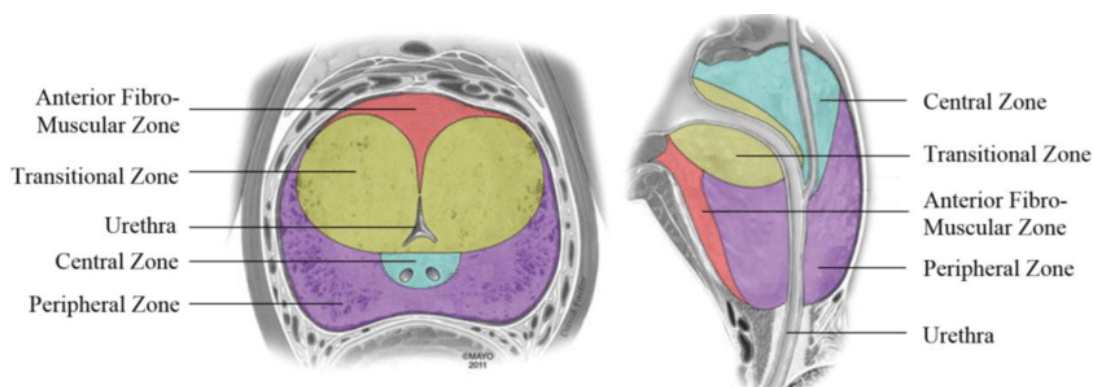


Figure 1. La division anatomique de la prostate selon McNeal

La prostate est entourée d'un fascia qui est la continuité du fascia vésical en haut, du fascia pariétal sur les faces latérales et du fascia rectal en arrière. Ce dernier est en continuité avec les culs-de sac recto-vésicaux décrits par Douglas en 1730.

Concernant sa vascularisation, la prostate est irriguée par les artères prostatiques naissant des artères pudendales (issues des artères iliaques internes) et du tronc génito-vésical. Ce dernier donne naissance à l'artère vésicale inférieure venant vasculariser la portion supérieure de la prostate, et à l'artère prostatique pour la portion inférieure de la prostate.

Le système veineux prostatique se draine dans le plexus prostatique qui se draine dans la veine pudendale interne et dans la veine génito-vésicale qui se drainent elles-mêmes dans la veine iliaque interne.

Le drainage lymphatique prostatique est complexe. Il se draine dans les réseaux lymphatiques pelviens. C'est Marcille en 1902 qui décrit le réseau lymphatique des organes pelviens. Le drainage lymphatique de la prostate naît du centre vers la périphérie de la glande en se terminant aux angles postéro-latéraux de la prostate(36,37). Le drainage de la base prostatique se fait en direction des nœuds lymphatiques iliaques externes. La partie moyenne de la prostate se draine dans le réseau lymphatique iliaque interne. L'apex prostatique se draine dans des collecteurs longeant le muscle releveur de l'anus jusqu'au réseau hypogastrique inférieur puis dans le réseau lymphatique sacré latéral et pré-sacré.

2. Classification Tumor, Nodes, Metastasis (TNM)

La classification TNM permet d'évaluer les caractéristiques de propagation pour tout type de cancer. Elle combine l'atteinte locale avec le T (taille de la tumeur et son degrés d'extension locale), l'atteinte régionale avec le N (localisation et nombre de ganglions envahis) et l'atteinte à distance avec le M (localisation et nombre de métastases à distance du cancer primitif).

Cette classification permet une harmonisation des informations à l'échelle internationale. Pour les cancers de prostate, la dernière mise à jour date de 2016 et est disponible en *Annexe 1*.

3. Classifications pronostiques et anatomopathologie

Par le biais de la classification TNM, il en découle des classifications pronostiques des cancers de prostate. Une stadification a été proposée par l'Institut National du Cancer, dont le stade I est le stade localisé, le stade II est le stade localement avancé, le stade III est le stade avec atteinte ganglionnaire pelvienne et le stade IV correspondant au stade métastatique (*Annexe 2*). Elle permet de combiner simultanément le degrés d'envahissement local ainsi que l'extension à distance.

D'autres critères que des critères anatomiques peuvent être pronostiques comme le taux de PSA et le score de Gleason.

Une autre stadification a été proposée par l'American Joint Commission on Cancer (AJCC) combinant la classification TNM avec ces deux derniers critères (*Annexe 3*).

Cependant, cette classification ne permettait pas classer les patients cliniquement localisés selon leur susceptibilité à être guéri ou non après un traitement local.

C'est pourquoi, en 1998, D'Amico et al. ont établi un autre système de classification pour évaluer le risque de récurrence biochimique des cancers de prostate localisés après un traitement local(38). Il a classé les patients en 3 groupes de récurrence : faible risque, risque intermédiaire et haut risque en intégrant les données cliniques (par le toucher rectal), le score de Gleason et le taux de PSA initial.

Actuellement, le toucher rectal peut aider pour la distinction des stades T1, des T2, des T3 et des T4 (*Figure 2*). Il n'est plus indispensable depuis les progrès de l'IRM multiparamétrique.

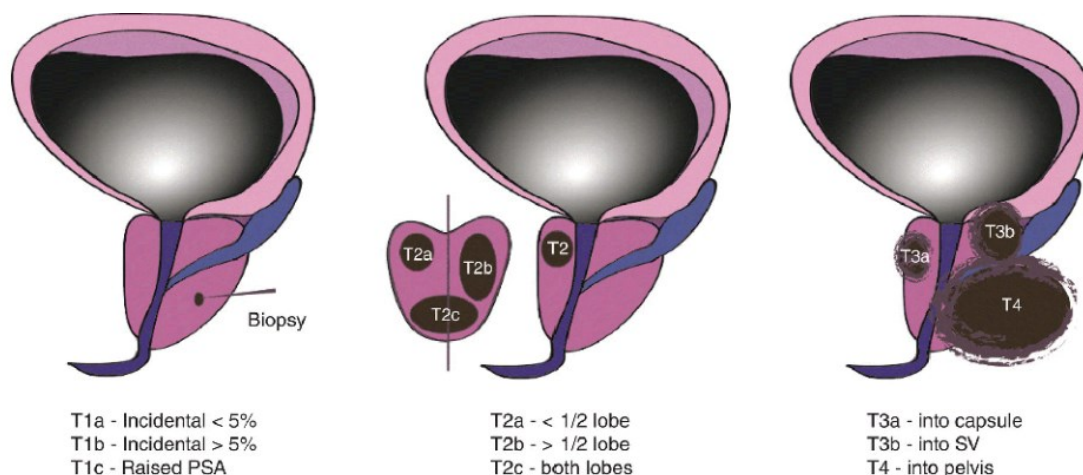


Figure 2. Classification cT de la cTNM au toucher rectal : Les stades T1a et T1b sont diagnostiqués sur des biopsies prostatiques avec un toucher rectal normal. Le stade T1c se diagnostique sur élévation du PSA avec un toucher rectal normal. Le stade T2a touche moins de la moitié d'un lobe. Le stade T2b touche tout un lobe. Le stade T2c touche les deux lobes. Le stade T3a signe une atteinte extra-capsulaire sans atteinte des VS. Le stade T3b signe une atteinte d'une ou des deux VS. Le stade IV montre une atteinte de la paroi rectale.

En 2013, Zumsteg et al. apporte une modification à la classification d'Amico et al. dans le groupe à risque intermédiaire devant son hétérogénéité. Ils créent deux sous-catégories dans le groupe à risque intermédiaire : à risque intermédiaire favorable, à risque intermédiaire défavorable (39) (*Annexe 4*).

Dans la classification d'Amico, la forme histologique dont la différenciation cellulaire est importante. La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome prostatique dans 95% des cas. D'autres formes

histologiques plus rares sont possibles comme le carcinome épidermoïde, le sarcome, le lymphome ou les métastases de cancers solides. L'adénocarcinome prostatique se développe au dépens des cellules luminales (p63-/PSA+)

Des critères histopathologiques précis doivent être présents sur les comptes-rendus d'anatomopathologie de biopsies prostatiques, notamment le score de Gleason. Ce score décrit par Donald Gleason en 1966 est le score histo-pronostique le plus utilisé pour refléter l'agressivité de la tumeur selon son aspect architectural (40). Il est gradé de 1 à 5. Le grade 1 correspond à une glande normale alors que le grade 5 correspond à une destruction architecturale complète des glandes avec présence d'amas cellulaires tumoraux. Lorsqu'il existe plusieurs populations cellulaires, le score de Gleason fait la somme des deux populations cellulaires les plus fréquentes allant de 1 à 5, c'est-à-dire de 2 (1+1) à 10 (5+5).

L'International Society of uro-pathology (ISUP) a modifié ces critères en 2005(41). Le score varie uniquement de 3 à 5 c'est-à-dire d'un score de Gleason 6 (3+3) à 10 (5+5) dont la population la plus fréquente est représentée en premier.

Ainsi, les tumeurs prostatiques présentant un score de Gleason à 6(3+3) sont dites bien différenciées et peu agressives. Les tumeurs présentant un score de Gleason à 7 (3+4 ou 4+3) sont moyennement différenciées. Les tumeurs présentant un score de Gleason ≥ 8 (4+4 jusqu'à 5+5) sont peu différenciées voire indifférenciées, les classant comme des tumeurs très agressives. D'autres modifications ont été apportées par l'ISUP : évaluation du

score sur chaque site biopsié, composante cribiforme passant de grade 3 à 4, prise en compte des grades 4 et 5 dès qu'ils représentent $> 5\%$ du volume tumoral, non prise en compte des grades 2 et 3 si ils représentent $< 5\%$ du volume tumoral. Ce nouveau grading de l'ISUP s'applique aussi bien aux foyers minimes qu'aux variantes histologiques selon les recommandations de l'AFU(42).

En 2014, une nouvelle révision du grade de Gleason, plus simple, est proposée par l'ISUP (*Annexes 5, Figure 3*). Elle est composée de 5 groupes histo-pronostiques de 1 à 5. Elle permet de mieux différencier les scores de Gleason 7 (3+4) ou groupe ISUP 2 des scores de Gleason 7(4+ 3) ou groupe ISUP 3(43).

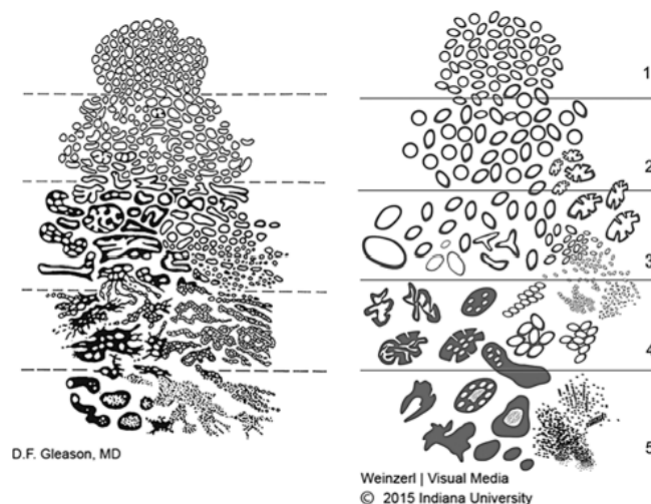


Figure 3. Classification originale de Gleason (1966) à gauche. Classification de Gleason modifiée en 2014 à gauche par l'ISUP.

Le score ISUP a été récemment intégré à la classification d'Amico faisant une classification d'Amico modifiée (*Annexe 6*)(25).

Le score ISUP a été récemment intégré à la classification d'Amico faisant une classification d'Amico modifiée (*Annexe 6*)(25).

Cependant, compte tenue de la fréquence de ce cancer, le NCCN a suggéré un nouveau système de classification du risque de récurrence, créée en 2010 et actualisé en 2022 avec l'apparition de deux nouveaux groupes à risque : les très faibles risques et les très hauts risques (*Annexe 7*) (44). L'objectif est d'aider à la décision thérapeutique en prenant en compte l'espérance de vie et le caractère symptomatique du cancer.

4. Bilan pré-thérapeutique

a. Bilan clinique : évaluation fonctionnelle

Comme le démontrent les différentes classifications pronostiques, l'examen clinique par le toucher rectal est une aide précieuse pour stadifier la maladie.

Il est également important de recueillir les symptômes urinaires, érectiles et digestifs en vue du choix thérapeutique ultérieur. Afin d'harmoniser les pratiques, une échelle de qualité de vie liés aux symptômes urinaires obstructifs et irritatifs a été créé par l'American Urological Association (AUA) en 1992 : questionnaire *International Prostate Symptom Score* (IPSS) (*Annexe 8*) (45). Il était un score de 0 à 35. De 0 à 7, la qualité de vie est légèrement affectée par les symptômes urinaires. De 8 à 19, la qualité de vie est modérément affectée par les symptômes urinaires. De 20 à 35, la qualité de vie est sévèrement affectée par les symptômes urinaires.

D'autres échelles de qualité de vie validées pour le CaP existent : Expanded Prostate Cancer Index Composite of Clinical Practice (EPIC-CP), le

Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT–P), Quality of Life Questionnaire – PR25 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (QLQ PR25 de l'EORTC).

Concernant la dysfonction érectile, elle peut être évaluée en pré-thérapeutique et dans le suivi par l'index international de la fonction érectile (IIEF5)(46). Il s'agit d'un index validé comprenant 15 items dans 5 domaines dont le score final varie de 0 à 25. Un score de 5 à 10 reflète une dysfonction érectile sévère. Un score de 11 à 15 reflète une dysfonction érectile modérée. Un score de 16 à 20 reflète une dysfonction érectile légère. Un score entre 20 et 25 reflète une fonction érectile conservée. Le score est ininterprétable entre 0 à 4.

b. Bilan paraclinique : biopsies / IRM / scintigraphie osseuse / scanner thoraco–abdomino–pelvien (TAP) / débitmétrie urinaire

Les biopsies prostatiques systématiques échoguidées sont indispensables pour poser le diagnostic de CaP depuis les années 1990 (47). Hodge et al. proposaient un schéma de 6 biopsies systématiques échoguidées(47). En 2010, l'AFU recommande de passer de 6 à 12 biopsies échoguidées par voie transrectale avec une antibioprophylaxie par fluoroquinolones, afin de diminuer le taux de faux négatifs et le risque infectieux. Les biopsies doivent être effectuées de manière systématique dans chaque cadran prostatique couplées à des biopsies ciblées sur toute lésion suspecte PI–RADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System) ≥ 3 en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)(48,49).

En effet, le taux de faux négatifs par voie transrectale pouvait atteindre 49% pour des lésions de l'apex selon les séries(50). La morbidité globale liées aux biopsies prostatiques par voie transrectale est estimée entre 3 et 23%(51).

Les complications infectieuses après biopsies transrectales sont de l'ordre de 2%(51). Plusieurs essais ont montré que le risque infectieux était significativement plus élevé après biopsies transrectales qu'après biopsies transperinéales (RR: 1.81 [range 1.09–3.00], 95% CI) (52–54). Depuis mars 2022, l'EAU recommande une approche transpérinéale en première intention avec un examen des urines au préalable associé à une désinfection chirurgicale (54). L'antibioprophylaxie n'est pas obligatoire lors des biopsies transperinéales. Cependant, si une approche transrectale est utilisée, l'antibioprophylaxie réduit significativement le taux de complications infectieuses (RR: 0.56, 95% CI:0.40–0.77)(55). L'antibiotique couramment utilisé est la fluoroquinolone. Actuellement, par l'utilisation excessive des fluoroquinolones, une augmentation des résistances bactériennes est constatée. L'European Medicine Agency (EMA) ne recommande plus l'utilisation systématique de fluoroquinolones dans un contexte péri-opératoire urologique, y compris pour des biopsies prostatiques. Leur utilisation doit être discutée selon la prise antérieure de fluoroquinolones et sa tolérance, les antécédents médicaux du patients et la coproculture (54,56).

Par ailleurs, les autres complications possibles des biopsies prostatiques sont d'ordre hémorragique. Elles incluent l'hématurie, l'hémospermie, la rectorragie. Toutes complications confondues, le risque hémorragique concerne plus d'un patient sur deux après des biopsies transrectales.

Cependant, les complications hémorragiques > 2 jours nécessitant une hospitalisation ou un geste chirurgicale sont exceptionnelles (54). Le risque est similaire après biopsies transpérinales (57).

La détection du CaP est similaire entre les deux voies d'abord (42.1% pour la voie transperinéale et 48.3% pour la voie transrectale ($p = 0.323$))(57,58).

L'IRM est indispensable dans la prise en charge des CaP. Elle doit être réalisée devant une élévation du PSA avant toute biopsie. Elle aide au guidage des biopsies ciblées en détectant des lésions focales. Elle peut avoir une résolution de 1,5 voire 3 Tesla. Le protocole d'IRM doit être multi paramétrique. Il contient des séquences morphologiques T2-weight (T2W) dans les trois plans, diffusion (avec de préférence des séquences de B calculé avec 4 gradients B0, B50, B1000 et B2000), des séquences T1 après injection de gadolinium avec séquence dynamique DCE (dynamic contrast-enhanced) et des séquences de perfusion. Les séquences de diffusion avec un B > 1400 permettent de mieux détecter les lésions focales (59).

La performance de l'IRM pour différencier un stade T2 d'un stade T3 est évaluée entre 50 et 85% en fonction de l'expérience du lecteur et des critères retenus(60). L'IRM multi-paramétrique augmente la performance de l'examen (sensibilité: 93-95% et spécificité: 75-92% selon les séries) et la reproductibilité interobservateur (60,61).

Une lésion suspecte apparaîtra sous une forme nodulaire en hyposignal T2 avec une restriction de diffusion et une prise de contraste intense et précoce. La classification PI-RADS version 2.1 définit le degré pathologique

des lésions selon leurs caractéristiques sur l'IRM. Elle classe les lésions prostatiques de PI-RADS 1 à PI-RADS 5 (*Annexe 9*). Pour les lésions de la zone transitionnelle, les séquences qui impactent le score PI-RADS sont le T2 et la diffusion. A contrario, pour les lésions de la zone périphérique, les séquences qui impactent le score PI-RADS sont la DCE et la diffusion(62). Plus le score est élevé, plus le degré pathologique est important. Il y a une indication à réaliser des biopsies ciblées dès que la lésion est $\geq$ PI-RADS 3(23). En effet, la combinaison IRM multi paramétrique et biopsies systématiques augmente la détection des cancers de prostate (54,63,64). La localisation précise de la lésion, ses contacts avec les structures anatomiques et les limites de la prostate (capsule, urètre, col vésical, vésicules séminales) doivent être renseignées ainsi que son volume. Il existe une corrélation entre volume tumoral et le risque d'extension locale et ganglionnaire (65). L'effraction capsulaire doit être recherchée car elle définit le stade T3 de la classification TNM et orientera le traitement ultérieur notamment l'implantation des aiguilles de curiethérapie. Le volume prostatique est également important. Un volume prostatique supérieur à 60cc peut interférer avec l'arche pubienne et contre-indiquer la curiethérapie(29).

Elle reste l'imagerie la plus performante pour le bilan d'extension locorégionale. La sensibilité et la spécificité des séquences morphologiques T2W et T1W seules pour la détection des ganglions pelviens sont respectivement de 39% et 82 % (66,67). L'ajout des séquences de diffusion améliore la sensibilité et la spécificité avec une sensibilité estimée entre 55 et 73% et une spécificité estimée entre 86 et 90% (67). Un ganglion sera suspect

en IRM si sa taille est ≥ 8 mm pour les ganglions obturateurs et ≥ 10 mm en lombo-aortique, avec une forme arrondie plutôt qu'ovale(23). L'ajout combiné du [11C]-TEP (tomographie par émission de positrons) scanner à une séquence de diffusion d'IRM n'augmente pas la sensibilité de l'IRM sur la détection des ganglions pathologiques (68).

Le TEP (tomographie par émission de positrons) scanner au FDG (18-Fluoro-Desoxy-Glucose) n'est pas recommandé pour la détection des ganglions dans les CaP du fait de la faible fixation du glucose des cellules cancéreuses prostatiques. Le TEP à la 18F-choline n'est pas recommandé en première intention pour statuer sur l'atteinte ganglionnaire initiale. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 42 à 56% et 94 à 99% avec un risque de faux négatifs pour les ganglions < 5 mm(23,69).

Le scanner pelvien seul n'est pas non plus recommandé. Il sera réalisé si l'IRM est contre-indiquée ou inaccessible. Toutefois, il reste recommandé en combinaison avec la scintigraphie osseuse pour le bilan d'extension des CaP $\geq$ ISUP 3 (*Annexe 10*). La sensibilité et la spécificité du scanner associé à la scintigraphie osseuse oscillent toutes les deux entre 90 et 95%(23).

Le bilan d'extension par scanner TAP et scintigraphie n'est pas recommandé pour les cancers à faible risque. Cependant, il est possible de les réaliser si les patients sont symptomatiques quelque soit le taux de PSA (23,70).

Un autre examen intéressant pour détecter des métastases ganglionnaires est le Ga68-PSMA PET scanner (Gallium68 Prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography). Dans le parenchyme

prostatique, le PSMA est une glycoprotéine située dans le cytoplasme des cellules. Dans une cellule prostatique cancéreuse, le PSMA devient transmembranaire et peut être la cible de radiotraceurs. Cependant, il peut être exprimé dans d'autres types de cancers comme le cancer rénal donnant un risque de faux positifs. Selon les études, le Ga68-PSMA PET scanner a une sensibilité et une spécificité variant respectivement de 33 % à 91 % et de 67 à 100 %(23). Sa sensibilité est globalement meilleure que le TEP-choline. En France, il n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le bilan initial. Cependant, depuis juin 2022, la Haute Autorité de Santé a rendu son AMM pour la réalisation d'un TEP PSMA en première intention dans des conditions de récurrence biochimique(71).

L'évaluation urodynamique par débitmétrie urinaire peut être réalisée en complément du score IPSS pour identifier les patients à risque de syndrome obstructif après curiethérapie. Elle est réalisée s'il existe des symptômes obstructifs à l'interrogatoire ou pour des prostates volumineuses. Le débit maximum (Qmax) est par définition le débit maximum mesuré lors de la miction après avoir éliminé les pics artéfactuels. Lorsqu'il est inférieur à 10 mL/s, il est considéré comme pathologique évoquant une dysurie pré thérapeutique (72). Le débit moyen (Qmoy) est par définition le rapport du volume uriné par le temps de la miction. Il est interprétable que s'il y a une miction continue.

c. Test d'apoptose lymphocytaire radio-induit (Radiation-Induced CD8-T Lymphocyte Apoptosis ou RILA)

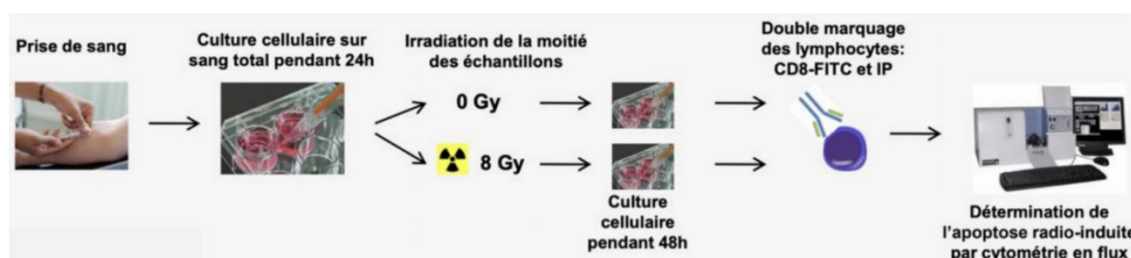
Les effets secondaires aigus apparaissent en cours de radiothérapie ou dans les 6 mois suivant l'irradiation. Dans la majorité des cas, Ils sont gérables par des traitements médicaux d'appoint et sont réversibles. Les effets secondaires tardifs apparaissent à partir de 6 mois post-irradiation. Ils peuvent être urinaires comme la dysurie et la sténose urétrale ou digestifs comme la rectite radique. L'enjeu actuel est de limiter au maximum ces effets secondaires tardifs, souvent irréversibles et limitant les possibilités d'une ré-irradiation si nécessaire.

Pour diminuer les toxicités tardives pelviennes, Azria et al. ont évalué de manière prospective multicentrique l'intérêt d'un test prédictif du risque de toxicité tardive radio-induite, appelé « test d'apoptose lymphocytaire ou RILA » (73). 352 patients ont eu un test d'apoptose lymphocytaire. 63 %, 23,6 % et 13,4 % des patients ont reçu respectivement une radiothérapie prostatique seule, de la loge de prostatectomie et la prostate associée aux aires ganglionnaires pelviennes. L'incidence des toxicités tardives pelviennes de grade ≥ 2 diminuait lorsque le RILA augmentait ($p = 0,03$). Le risque de toxicité urinaire ou digestive de grade ≥ 2 diminuait de moitié lorsque le RILA était supérieur à 24 %. Les auteurs ont conclu que le RILA prédisait de manière significative le risque de toxicités pelviennes tardives associé à la présence de symptômes urinaires pré-thérapeutiques et d'une dose rectale élevée > 31 Gy(73). Le RILA pourrait avoir sa place en pratique clinique afin d'orienter les cliniciens entre une radiothérapie externe et une PR ou pourrait aider le

radiothérapeute dans la modulation de l'escalade de dose.

Ce test consiste en un prélèvement sanguin. L'objectif de ce test est de quantifier l'apoptose des lymphocytes CD4 et CD8 après 48 h de culture, lors d'une irradiation *in vitro* à 8Gy (*Figure 4*). De nos jours, il s'agit du seul test prédictif de la toxicité tardive radio-induite de grade ≥ 2 validé dans des études prospectives. Il est reproductible avec une faible variabilité entre échantillons et une forte valeur prédictive négative (VPN de 98.5% si RILA $> 24\%$)(74–76).

En pratique, le RILA peut être proposé avant d'initier un traitement par radiothérapie pour les cancers de prostate ou du sein, selon l'accessibilité de chaque centre.



*Figure 4. Procédure du test d'apoptose lymphocytaire avec détermination du taux de lymphocytes en apoptose par cytométrie de flux après une irradiation *in vitro* de 8Gy.*

5. Définition de la récurrence biochimique et du rebond bénin de PSA

Le dosage sérique du PSA est utile pour le diagnostic, le pronostic mais aussi pour le suivi des CaP après un traitement local. Après une PR, la récurrence biochimique est définie comme une élévation du PSA $\geq 0,2$ ng/mL 3 mois après la chirurgie, confirmés sur deux dosages successifs (77). La récurrence biochimique sera d'autant plus importante si initialement il y avait une atteinte capsulaire, une composante Gleason grade 4 majoritaire et des marges

d'exérèses R1(78). Après une radiothérapie avec ou sans hormonothérapie, il est recommandé d'effectuer le premier dosage de PSA 3 mois après la radiothérapie puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement à vie (78). Dans les années 90, l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) a défini la récurrence biochimique après radiothérapie externe par modulation d'intensité (EBRT) comme l'augmentation du PSA sur trois dosages successifs après l'obtention d'un PSA nadir (79). Cependant, cette définition a été remise en cause dans les années 2000 car des biais étaient présents dans l'analyse des survies avec la non prise en compte des données d'hormonothérapie et de curiethérapie.

En 2005, le nouveau consensus de Phoenix organisé par l'ASTRO et le RTOG a validé une nouvelle définition de la récurrence biochimique. Une augmentation d'au moins deux points par rapport au PSA nadir sur deux dosages successifs définit une récurrence biochimique (79). Il s'agit actuellement de la définition la plus utilisée dans le monde.

Cette définition permet d'inclure les données de survie après EBRT associée à l'hormonothérapie et/ou à la curiethérapie mais aussi de prendre en compte des ré-ascensions transitoires de PSA prises à tort pour de véritables récurrences biochimiques. En effet, lors du suivi, toute augmentation de PSA n'est pas systématiquement une récurrence biochimique. La concentration sérique de PSA peut être perturbée après EBRT. Elle peut ré-augmenter de manière non significative et transitoire. C'est ce qu'on appelle le rebond bénin de PSA. Il a déjà été décrit dans certaines études (80). Il correspond à une augmentation bénigne du PSA pouvant varier en moyenne de +0,1 à 0,8 ng/ml

par rapport au PSA nadir, avec une reprise spontanée de la décroissance du PSA sans traitement (80).

Le phénomène de rebond bénin de PSA a également été décrit après une LDR-BT (81-84). A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition standard du rebond de PSA. Une augmentation de la concentration sérique de PSA $\geq 0,2$ ng/ml avec une décroissance spontanée du PSA sans intervention thérapeutique reste la définition la plus couramment utilisée. Cependant, dans la littérature, d'autres définitions existent : augmentation de PSA $\geq 0,1$ ng/mL ou $\geq 0,4$ ng/ml, $\geq 15\%$ ou $\geq 35\%$ (85). Prendre 0,2 ng/ml comme seuil d'augmentation de PSA permet de s'affranchir des variations physiologiques et d'échantillonnage du PSA (86).

Selon Mazon et al, la survenue d'un rebond bénin de PSA apparaît plus fréquemment entre 12-18 mois après la curiethérapie. Elle semble également plus fréquente après une curiethérapie exclusive par implants permanents (*36% à 50% des cas avec un seuil de + 0,2 ng/ml*) qu'après une EBRT (*20 % des cas*) (85,87). Par ailleurs, plusieurs auteurs ont proposé des hypothèses étiologiques du rebond de PSA après une irradiation. L'inflammation locale secondaire à l'implantation des aiguilles avec des microtraumatismes en zone prostatique saine pourrait être l'origine(88). Si cette dernière n'est pas certaine, des facteurs prédictifs de rebond de PSA semblent tout de même être mis en évidence comme l'âge du patient, le stade TNM, le volume prostatique, la valeur du PSA initial et dans le suivi, une valeur élevée de D90 (dose délivrée sur 90% du volume cible supérieure à 160 Gy) (85).

Après une HDR-BT, les rebonds de PSA sont définis de la même manière que

pour une curiethérapie LDR. Leur fréquence est similaire à celles observées pour des patients traités en curiethérapie LDR (26% vs. 22%, $p = 0.49$)(89). Cependant, le délai d'apparition du rebond est significativement plus court après une HDR-BT (médiane de 10.5 mois pour HDR-BT vs 18.0 mois pour LDR-BT, $p < 0.01$)(89).

III. Le rationnel radio biologique et physique de la curiethérapie prostatique

La curiethérapie est une bonne option thérapeutique pour des CaP localisés selon l'American brachytherapy Society (ABS) ou le Groupe Européen de Curiethérapie / European Society for Radiation Oncology (GEC/ESTRO)(72,90).

La curiethérapie HDR a plusieurs avantages radiobiologiques et physiques.

D'un point de vue radiobiologique, il est important de bien connaître la radiosensibilité du tissu tumoral ciblé. Cette radiosensibilité dépend du rapport α/β des courbes de survie cellulaire, correspondant à une dose (exprimée en grays (Gy)) pour laquelle les événements cellulaires léthaux dus à la composante α sont égaux aux événements subléthaux dus à la composante β . α reflète la léthalité cellulaire par des cassures double brin d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). β reflète la léthalité par accumulation de cassures mono-brin d'ADN.

Plus le rapport α/β est faible, plus la tumeur est sensible à la dose par fraction. C'est le cas du CaP qui possède un rapport α/β faible entre 1.5 et 3 Gy (91,92). Les tissus à renouvellement lent comme la muqueuse rectale sont

également sensibles à la dose par fraction et seront la cible des effets secondaires tardifs. Selon le modèle linéaire quadratique, la muqueuse rectale possède un rapport α/β faible mais supérieur à celui du CaP (92). Selon ce dogme, le CaP pourrait donc bénéficier d'un schéma hypofractionné et d'une escalade de dose. Fowler et al. ont montré un gain d'environ de 15 à 20 % de schémas hypofractionnés avec cependant un risque de majorer les toxicités tardives rectales(92). L'étude du RTOG et l'essai Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT) ont montré la non-infériorité sans majoration de toxicités de schémas modérément hypofractionnés (60 Gy en 20 fractions de 3 Gy par rapport à un schéma classique normofractionné de 78 Gy en 39 fractions de 2 Gy) avec l'utilisation d'un rapport α/β à 1.3 Gy (93-95).

Par ce rationnel radiobiologique, la HDR-BT permet de délivrer une forte dose par fraction entre 11.5 Gy et 15 Gy tout en réduisant au maximum les toxicités tardives rectales.

D'un point de vue physique, elle permet une optimisation de la distribution de la dose en temps réel grâce à l'implantation personnalisée d'aiguilles sous contrôle échographique. L'optimisation dosimétrique est également possible par le choix de l'activation de chaque position de la source radioactive dans chaque aiguille et par une planification inverse. Cela rend possible l'administration d'une très forte dose sur le CTV. La HDR-BT permet une meilleure distribution de dose comparativement à la LDR-BT et une possibilité d'optimiser la dose après implantation ; ce qui n'est pas réalisable avec la LDR-BT.

Par ailleurs, l'implantation précise des aiguilles peut cibler une maladie extra capsulaire ou étendue aux VS. Les stades T3a et T3b ne sont pas des contre-indications à la HDR-BT. La HDR-BT permet ainsi la réalisation d'un « dose-painting » avec une modulation de la dose en fonction de l'atteinte tumorale initiale. Ce traitement devient personnalisable et adapté à chaque patient.

Un autre avantage est la réduction des mouvements de la prostate (CTV) par rapport aux OAR, via sa fixation par les aiguilles. Les tissus situés à plus de 4cm reçoivent moins de 10% de la dose prescrite administrée grâce à la fixation de la prostate combinée au fort gradient de dose de la HDR-BT (72). Un fort gradient de dose est intéressant pour réduire le risque d'effets secondaires aigus et tardifs sur les OAR.

IV. Aspect pratique : Guide de l'implémentation de la curiethérapie de la prostate dans un service de radiothérapie

1. Sélection des patients et traitement

Selon les recommandations actuelles françaises, les patients atteints d'un CaP à faible risque peuvent être traités en monothérapie exclusive par curiethérapie HDR utilisant Ir¹⁹² à raison de deux fractions de 13,5 Gy. Les patients atteints d'un CaP à risque intermédiaire ou à haut risque peuvent être traités par EBRT à la dose de 46 à 50 Gy en 23 à 25 fractions de 2 Gy avec un boost de 15 Gy en curiethérapie HDR Ir¹⁹²(19). Les patients doivent avoir une espérance de vie > 10 ans et ne pas avoir de contre-indication à une anesthésie générale ou une rachianesthésie (19).

Pour réaliser la curiethérapie, les patients devaient tous être âgés d'au moins 18 ans, avoir un Performans status à 0 ou 1. Le volume de la prostate devait être ≤ 60cc. Il ne devait pas y avoir d'interférence avec l'arche pubienne pouvant empêcher la mise en place des aiguilles de curiethérapie.

Toutes les indications de curiethérapie sont décidées lors de réunion de concertation multi disciplinaire. Les patients doivent répondre aux critères d'inclusion des cancers localisés de bas risque, selon les recommandations de l'ASTRO et de l'EORTC (97) à savoir :

- Adénocarcinome de prostate histologiquement prouvé avec réalisation d'au moins six biopsies écho guidées (3 dans chaque lobe)

- Stade cT1b–c, T2a N0 M0
- Score de Gleason ≤ 6
- PSA ≤ 10 ng/ml
- Volume prostatique inférieur à 60 cm³ déterminé par échographie endo–rectale
- Age inférieur à 75 ans
- Etat général conservé avec statut de performance OMS ≤ 2
- Anesthésie générale ou rachianesthésie possible
- Absence d'irradiation pelvienne antérieure
- Absence de résection prostatique endo–urétrale antérieure
- Consentement éclairé du patient (formulaire d'information)

A ces critères on peut ajouter l'absence de troubles mictionnels significatifs avec un score IPSS inférieur à 15 (International Prostate Score Symptom) (Annexe 8).

Les patients doivent réaliser un examen clinique comportant un toucher rectal, l'établissement du score IPSS, une débitmétrie urinaire et la détermination du volume prostatique par échographie endo– rectale.

2. Matériel de curiethérapie prostatique

Matériels :

Échographe avec sonde endo–rectale (Figure 5)

Grille de guidage (Figure 6)

Système de stabilisation solidaire de l'échographe

Logiciel de dosimétrie propre

Set d'aiguilles écho géniques à usage unique

Système de vérification de l'activité des sources

Iode¹²⁵ (100 grains)

Personnel :

Anesthésiste

Urologue

Radiothérapeute

Physicien

1 manipulateur de radiothérapie

1 infirmière

1 aide-soignante

Le reste du matériel technique est détaillé sur l'Annexe 11



Figure 5: Image de l'échographe avec sonde rectale



Figure 6 : : Image de la grille de guidage

3. Déroulement de la curiethérapie haut débit de dose (HDR)

a. Principe

La curiethérapie prostatique HDR utilise des aiguilles rigides et l'isotope Ir^{192} comme source radioactive. Elle est réalisée dans un bloc opératoire, sous anesthésie générale, sous contrôle échographique transrectale (TRUS) en temps réel. (Figure 9)

La veille et le matin de l'implantation, un lavement rectal doit être réalisé. Une prémédication par OFLOCET 400 mg par voie orale est réalisée le matin une heure avant l'intervention. Tous les patients doivent préalablement réaliser un examen des urines.

En parallèle, le jour même de l'intervention, les contrôles habituels concernant le projecteur de source HDR à l'iridium 192 sont effectués par le physicien. Il y a un contrôle des sécurités de traitement, ainsi que du bon positionnement des sources fictives et réelles.

Avant chaque implantation, une vérification de l'activité de la source doit être effectuée. La mesure de l'activité de la source ayant été faite lors de chaque changement de source tous les 3 mois.

Le patient est installé en position de lithotomie, avec les genoux qui dépassent l'axe des hanches, genoux bien à niveau. Les fesses du patient doivent sortir du bord de la table (environ 1–2 cm).

Après avoir effectué un nettoyage périnéal antiseptique, une sonde urinaire double courant est posée afin d'effectuer les rinçages post opératoires et la mise en place de la pâte urétrale. La sonde urinaire est ensuite clampée pour effectuer la procédure vessie pleine afin de protéger la vessie de l'irradiation.

La sonde d'échographie est ensuite installée sur le stepper. Il est nécessaire de chasser les bulles d'air dans le stand-off avec une seringue de 20 cc d'eau distillée.

La grille HDR est ensuite montée en conditions stériles et les branchements de la sonde 8848 à l'échographe B&K Flex Focus 500® sont vérifiés .

Epiphan Capture Tool est le logiciel pour tester la recopie vidéo de l'échographe. *Civco EX3* est le logiciel pour tester l'encodeur du stepper.

Pour les contours des organes à risque et des volumes cibles ainsi que pour la dosimétrie *Oncentra* doit être utilisé .

Il est nécessaire de bien vérifier la bonne correspondance des grilles entre *Oncentra* et l'échographe.

L'étape suivante est celle de la pré-planification avec création du plan virtuel sur *Oncentra*.

La grille HDR est fixée sur son support et bloquée avec deux vis. Le stepper est positionné au plus près du patient (<1 cm entre la grille et le patient). En sagittal, la bonne visualisation de l'urètre et l'ensemble de la prostate de la base à l'apex doivent être vérifiés . (Figure 8)

Deux premières aiguilles centrales sont implantées pour un effet harpon sur la prostate. Puis, le 0 mécanique du stepper (molette latérale) en axial au niveau du plan de base est réalisée.

Une première acquisition échographique de quelques coupes au-dessus de la base jusqu'à quelques coupes en dessous de l'apex est enregistrée. (Figure 7)



Figure 7 : Image de la mise en place des aiguilles

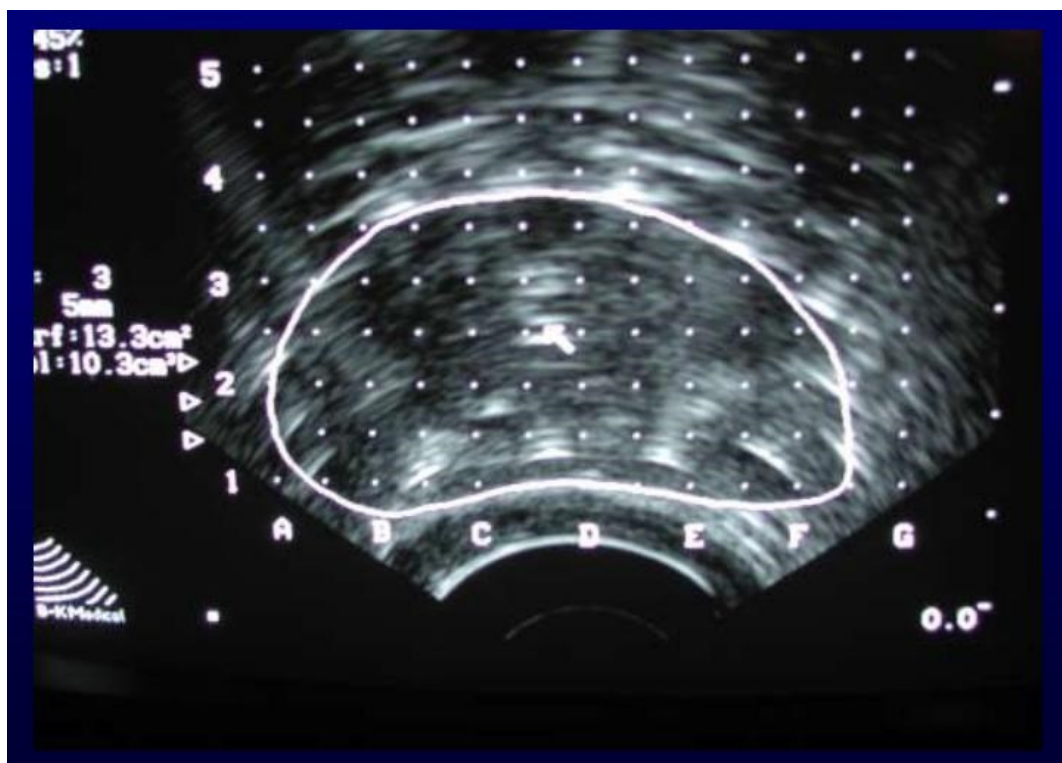


Figure 8 : Coupe échographique de la prostate au cours de l'application

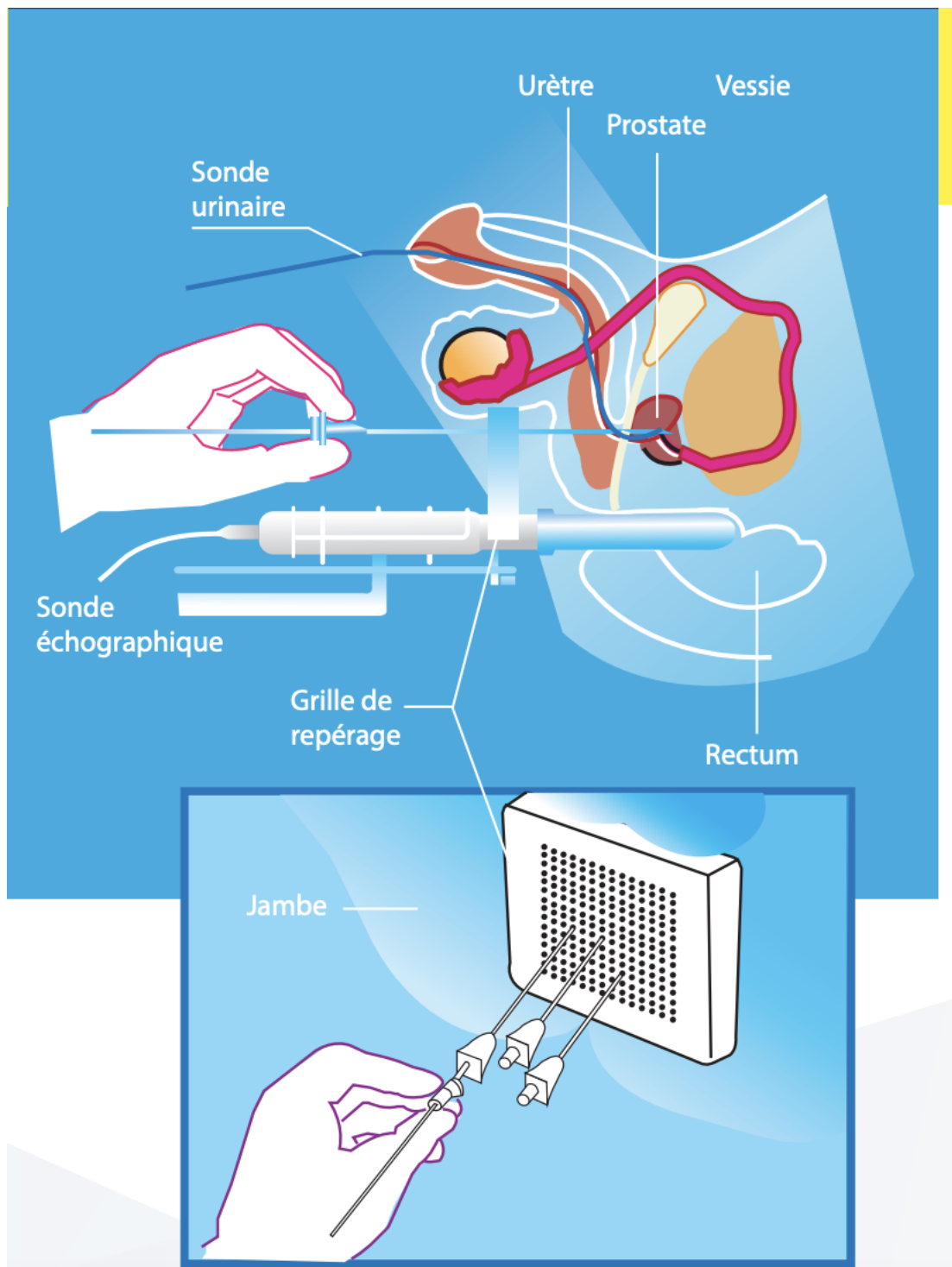


Figure 9 : Schéma explicatif de l'application

L'étape de pré-planification, inclus également l'étape de contourage. Les organes à risque sont l'urètre et le rectum. Ils sont contourés deux coupes avant la première coupe de prostate et deux coupes après la dernière. Le volume cible (CTV) est défini comme l'intégralité de la capsule prostatique ainsi que toute maladie macroscopique extra-capsulaire (y compris les Vécules Séminales). L'apex prostatique est défini en cliquant sur « CTV1 based adaption ».

Le volume prostatique est relevé en s'aidant de l'IRM prostatique diagnostique du patient. Aucun Gross Tumor Volume (GTV) n'est défini.

La position théorique des aiguilles périphériques (tous les 7–10 mm) et une couronne centrale sont définies par le physicien. Il est possible de placer plus d'aiguilles que nécessaires notamment sur la partie en regard du rectum afin de mieux le protéger en optimisant l'homogénéité de la dose. Aucune aiguille n'est mise dans les 5 mm de prostate au contact de la paroi antérieure du rectum.

L'implantation réelle des aiguilles est ensuite réalisée avec la définition réelle du positionnement des aiguilles dans le logiciel *Oncentra*. Les deux aiguilles les plus latérales sont reconstruites en premier pour vérifier l'absence d'interférence avec l'arche pubienne et/ou les branches ischio-pubiennes. La correction du trajet de chaque aiguille implantée est réalisée sur la coupe sagittale d'*Oncentra*.

L'implantation des aiguilles est réalisée de haut en bas et de gauche à droite. Après avoir implanté 4–8 aiguilles, la Free Length (FL) est définie. Elle correspond à la distance Template – bout de l'aiguille. Une à trois FL sont possibles selon la conformation de la prostate. La première position activée étant située à 10 mm du bout de l'aiguille, les aiguilles étaient implantées suffisamment loin (environ 10 mm dans la paroi vésicale) pour permettre de couvrir la totalité du CTV prostate. Une fois que toutes les aiguilles sont en place, la vérification du ballonnet de la sonde urinaire est réalisée et la grille est verrouillée. Du fait des mouvements possibles de la prostate lors de l'implantation, une 2^{ème} acquisition est réalisée après l'implantation de toutes les aiguilles. Elle est réalisée en même temps que l'injection d'une pâte hyperéchogène dans l'urètre. La pâte urétrale facilite la visualisation du trajet de l'urètre. Une vérification du trajet de l'urètre et des contours est réalisée ensuite après l'acquisition. Les contours peuvent être adaptés à ce moment. Aucune marge de PTV (planning target volume) n'est appliquée. Le PTV est égal au CTV.

La Figure 10 a représente une application de HDR-BT.

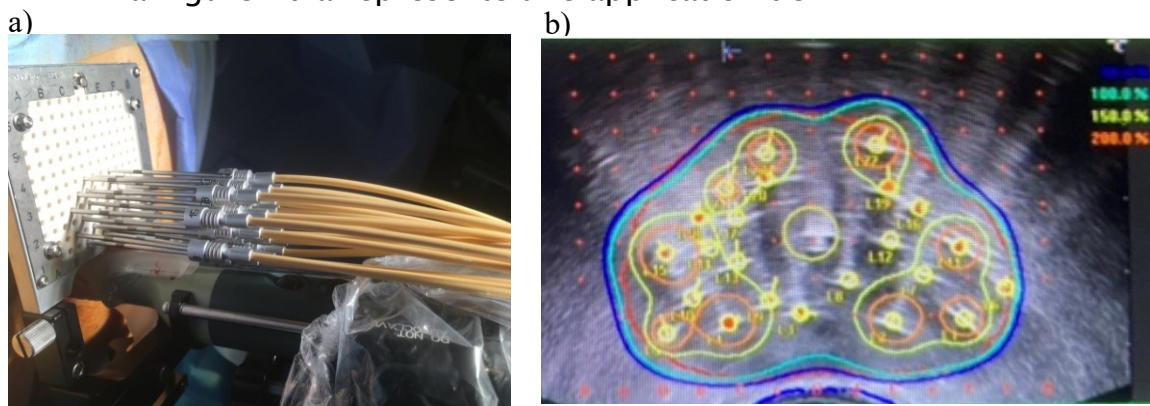


Figure 10. a) application d'une HDR-BT avec les canaux reliés au projecteur de source. b) exemple de dosimétrie de HDR-BT avec V100 en bleu clair, V150 en jaune, V200 en orange, CTV prostate en rouge.

b. Prescription du traitement de curiethérapie et objectifs dosimétriques

La dose prescrite pour une curiethérapie HDR en boost est de 15 Gy en une fraction. La dose prescrite pour une curiethérapie HDR exclusive est de 27 Gy en deux fractions de 13,5 Gy espacées de 14 jours. Les patients qui reçoivent une curiethérapie en boost, doivent recevoir avant ou après la curiethérapie 46 Gy en 23 fractions de 2 Gy en radiothérapie externe par modulation d'intensité. En curiethérapie, la dose de 15 Gy ou 27 Gy en deux fractions de 13,5 Gy sont des doses absolues qui nécessitent d'être converties en équivalence biologique de 2 Gy (EQD2). La dose EQD2 de 15 Gy est de 70 Gy (pour un total de 116 Gy avec 46 Gy en 23 fractions de 2 Gy de radiothérapie externe) et la dose EQD2 de 27 Gy en deux fractions de 13,5 Gy est de 116 Gy selon la formule suivante (avec un rapport α/β à 1,5 Gy) :

$$\text{Dose EQD2} = \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \times D \quad \text{où } d = \text{dose par fraction} / D = \text{dose totale}$$

$\alpha/\beta = 1,5 \text{ Gy}$ Pour les curiethérapies HDR exclusives il faut recueillir la V100, V150, V200, Dmax à l'urètre, Dmax au rectum, D10 à l'urètre, D0,2cc au rectum. Tandis que pour les curiethérapies HDR en boost on recueille la D90, Dmax, D0,1cc, D0,5cc à l'urètre, Dmax, D0,1cc, D0,5cc, D1cc au rectum.

Le volume CTV, le nombre d'aiguilles, l'activité de la source, le temps d'irradiation doivent également être recueillis .

Dans les deux cas, l'objectif est de délivrer plus de 100% de la dose prescrite sur au moins 90% du CTV. Au moins 95% du PTV doit recevoir 100% de la dose prescrite. Les volumes irradiés à 150% (V150) et 200% (V200) de la dose prescrite doivent être respectivement inférieur à 35% et 12%. La dose maximale (Dmax) à l'urètre doit être $< 120 \%$ de la dose prescrite (soit 120 Gy en EQD2). La Dmax au rectum doit être $< 80 \%$ de la dose prescrite (soit 80 Gy en EQD2) pour une curiethérapie en boost et $< 90\%$ de la dose prescrite (soit 90 Gy en EQD2) pour une curiethérapie exclusive. La dose reçue par 0,1 cc (D0,1cc) d'urètre doit être $< 114 \%$ de la dose prescrite (maximum toléré à 117%). La D0,1cc du rectum doit être $< 75 \%$ de la dose prescrite (maximum toléré à 80%) (25,72).

Les contraintes dosimétriques utilisées sont celles proposées par le GEC-ESTRO et sont résumées dans le *Tableau 2*.

**TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ PAR CURITHÉRAPIE : MODALITÉS ET
GUIDE D'IMPLÉMENTATION DANS UN SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE**

	1 x 15 Gy	2 x 13,5 Gy
Prostate	D90% > 100% V100 > 95% V150 < 35% V200 < 12%	
Urètre	Dmax < 120% D0,1cc < 114% (max 117%) D0,5cc < 108% (max 112%)	Dmax < 120% D10 < 115% -
Rectum	Dmax < 80% D0,1cc < 75 % (max 80%) D0,5cc < 59% (max 67%) D1cc < 62%	Dmax < 90% D0,2cc < 80%

**Tableau 1. Contraintes dosimétriques des curiethérapies HDR en boost et en
exclusif.**

Dmax = dose maximale ; D0,1cc = dose reçue par 0,1 cc de l'organe

V100, V150, V200 = volume irradié par 100%, 150%, 200% de la dose prescrite

Dx% = dose reçue par x% de volume cible

c. Délivrance du traitement de curiethérapie et mesures de radioprotection

Avant de débiter l'irradiation, le médecin et le manipulateur doivent effectuer une double vérification du système de branchement des canaux au projecteur de source HDR (*MicroSelectron ELEKTA*) ainsi qu'une vérification du plan imprimé.

Les mesures de radioprotection sont mises en place avec un paravent plombé proche du projecteur de source, un container plombé placé sous les tubes de transfert avec pince coupante et pince longue. Le projecteur HDR doit avoir un outil d'ouverture/fermeture de grille à portée de main en cas de blocage de source.

L'irradiation peut débiter une fois le personnel soignant sorti du bloc opératoire et après mise en place du système de monitoring des dispositifs d'anesthésie générale.

Après l'irradiation, les canaux sont déconnectés des aiguilles. Une compression manuelle périnéale de 1–2 minutes est réalisée. La sonde vésicale est déclampée et l'irrigation vésicale est mise en place.

La liste du matériel utilisé pour les procédures de curiethérapies HDR est disponible en *Annexe 11*.

d. Suivi des patients

La première consultation de suivi est réalisée un mois après la curiethérapie (2^{ème} implantation pour les HDR–BT exclusives). Le premier dosage de la concentration sérique de PSA est réalisé 3–4 mois après le traitement. Le suivi est effectué à 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois.

A chaque dosage de PSA, une évaluation de la tolérance clinique doit être réalisée avec la réalisation d'un IPSS et gradation de la toxicité selon le CTCAE version 5 (96). La toxicité aiguë est définie comme tout événement survenant dans les 6 premiers mois après la curiethérapie. La toxicité tardive est définie comme tout événement survenant au-delà de 6 mois après la curiethérapie.

Pour définir une récurrence biochimique les critères de Phoenix (augmentation ≥ 2 ng/ml confirmée sur deux dosages successifs) sont utilisés. Un rebond bénin de PSA est pour définir une récurrence biochimique une augmentation de la concentration sérique de PSA d'au moins 0,2 ng/ml avec une décroissance secondaire recontrôlée à 3 mois.

Si une première augmentation de PSA était ≥ 2 ng/ml, un nouveau contrôle du PSA était réalisé 3 mois après avec une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse car cela pouvait être soit une récurrence biochimique soit un rebond de PSA mimant une récurrence. Si une récurrence biochimique est confirmée sur deux dosages successifs, un TEP choline est alors demandé pour rechercher une récurrence macroscopique intra-prostatique, ganglionnaire ou métastatique à distance.

4. Déroulement de la curiethérapie bas débit de dose (LDR)

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

-Type de sources utilisés :

En France, seules des sources d'iode 125 mesurant 4,5 mm de long et 0,8 mm de diamètre, enrobées d'une capsule de titane sont utilisées (figure 2). L'activité de chaque grain est d'environ 0,5 mCi ($\pm 0,1$ mCi). L'énergie des photons émis est de 27 à 35 KeV et la demi-vie de 60 jours.

L'iode 125 est produit à partir du Xe-124 (Xenon) par capture d'un neutron thermique puis se désexcite en devenant du Te-125 (Tellure). La couche de demi-absorption dans les tissus de 3 cm permet leur utilisation avec des mesures simples de radioprotection. Une épaisseur de 0.25 mm de plomb suffit pour arrêter 99% des rayonnements photoniques issus de la désintégration de l'iode 125.



Figure 11 : Grains d'iode 125 utilisés pour la curiethérapie prostatique

a. Protocole d'implantation des grains

Préparation préalable

Une étude volumétrique échographique de la prostate est réalisée par l'urologue en consultation, sans anesthésie, en décubitus dorsal. Le nombre de grains à implanter est commandé en fonction du volume prostatique transmis par l'urologue à l'équipe radiophysique qui effectue la commande auprès de la société choisie. Les grains sont réceptionnés par les physiciens du service de radiothérapie .

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

Implantation des grains d'iode 125

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

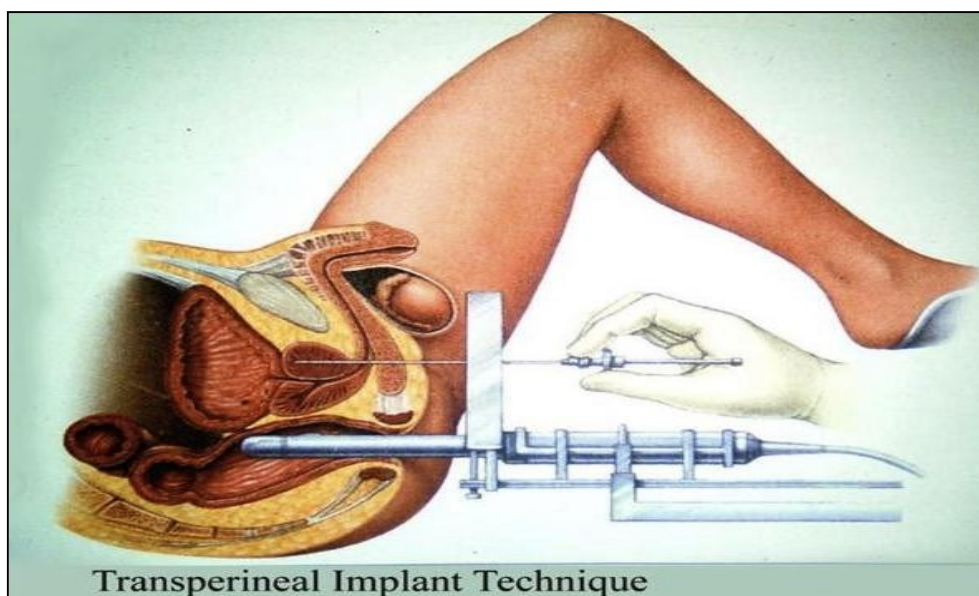


Figure 12 : Schéma du dispositif d'implantation d'une curiethérapie par voie trans-périnéale.

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

b. Planification

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

séminales, l'urètre et la vessie (figures 13 et 14)

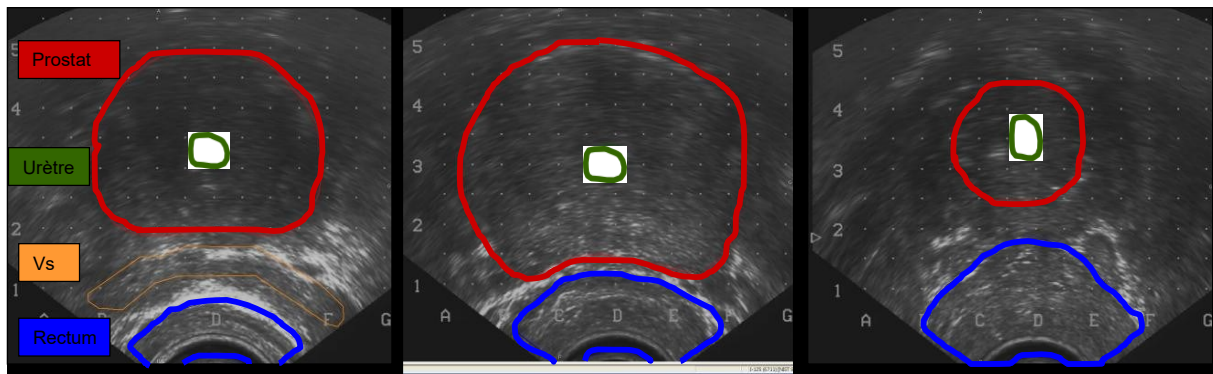


Figure 13 : Coupes échographiques avec délinéation des volumes d'intérêts lors de la curiethérapie: prostate (rouge) urètre (vert) vésicules séminales (orange) et rectum (bleu)

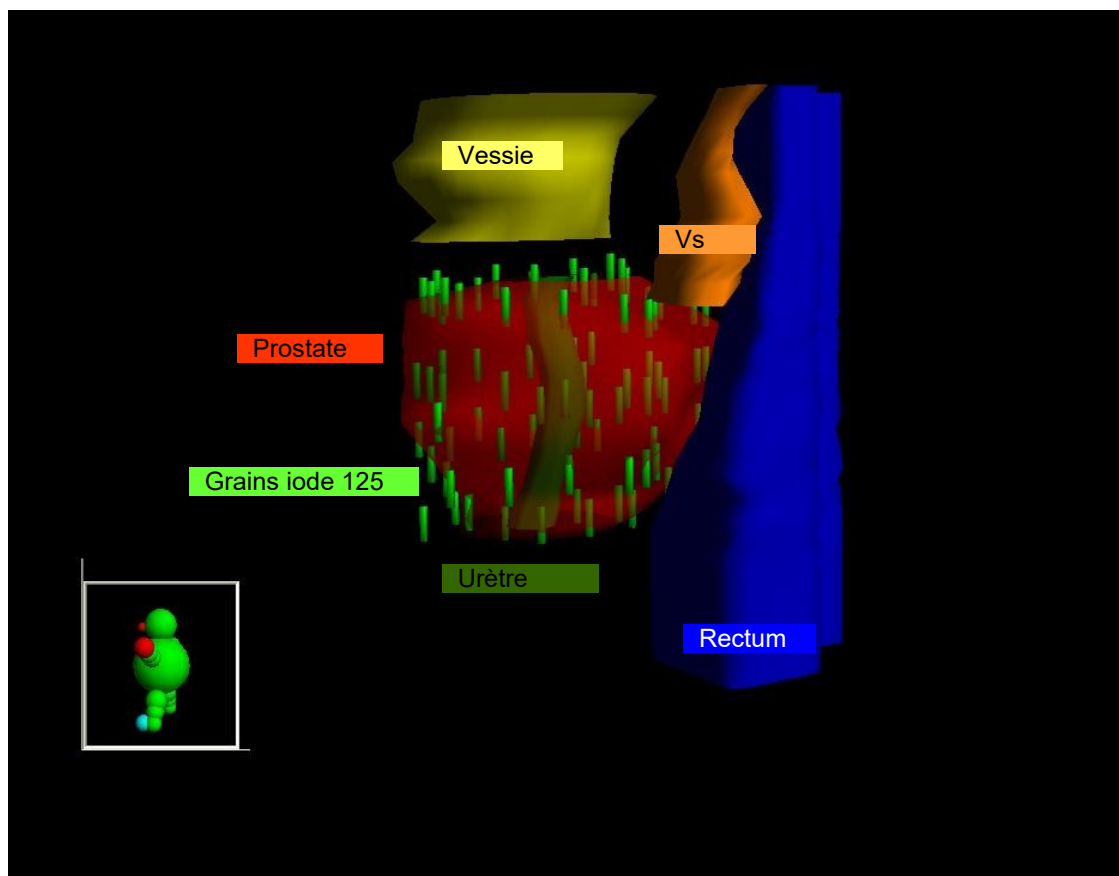


Figure 14 : Curiethérapie de prostate après implantation de grains iode 125 : reconstruction en 3D de coupes échographiques

Le physicien introduit les paramètres nécessaires dans le système de calcul de dose : l'activité des grains, les volumes cibles ainsi que la dose prescrite sur l'isodose D90. L'implantation, sans planification préalable s'effectue selon la technique « Proseed » (98): environ 75% des grains sont implantés en périphérie puis après une nouvelle dosimétrie les 25% restants sont disposés de manière centrale, péri- urétrale. Les aiguilles périphériques sont insérées par l'urologue à travers la grille périnéale, 5 mm environ sous la capsule prostatique, sous contrôle échographique, en fonction de ses coordonnées sur la dosimétrie de l'ordinateur portable. Pour l'implantation des grains, le radiothérapeute solidarise l'applicateur de Mick à chaque aiguille et une cartouche de 15 grains d'iode 125 est placée sur l'applicateur (figure 15), remplacée lorsqu'elle est vide.

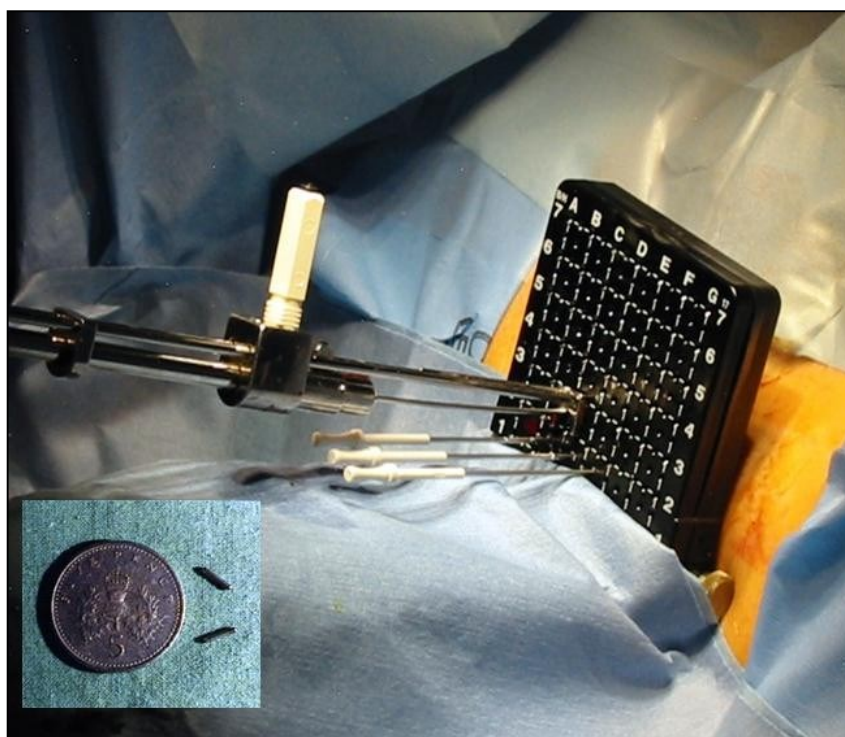
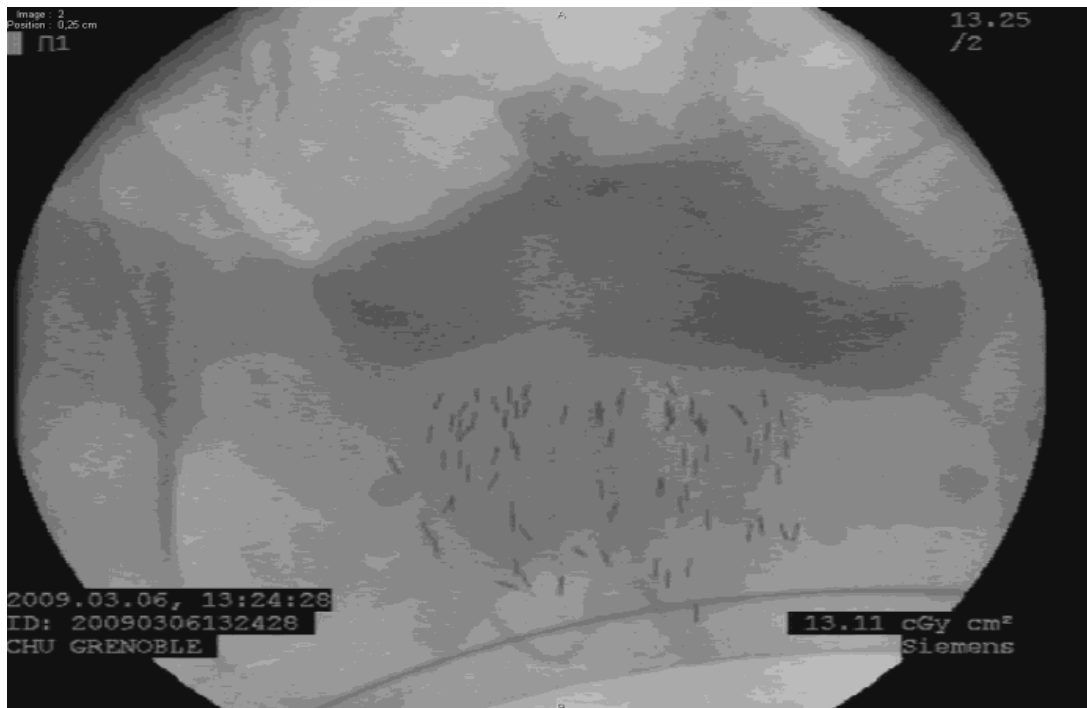


Figure 15: Curiethérapie de prostate avec applicateur de Mick, grille périnéale et aiguilles d'implantation. Photographie per opératoire.

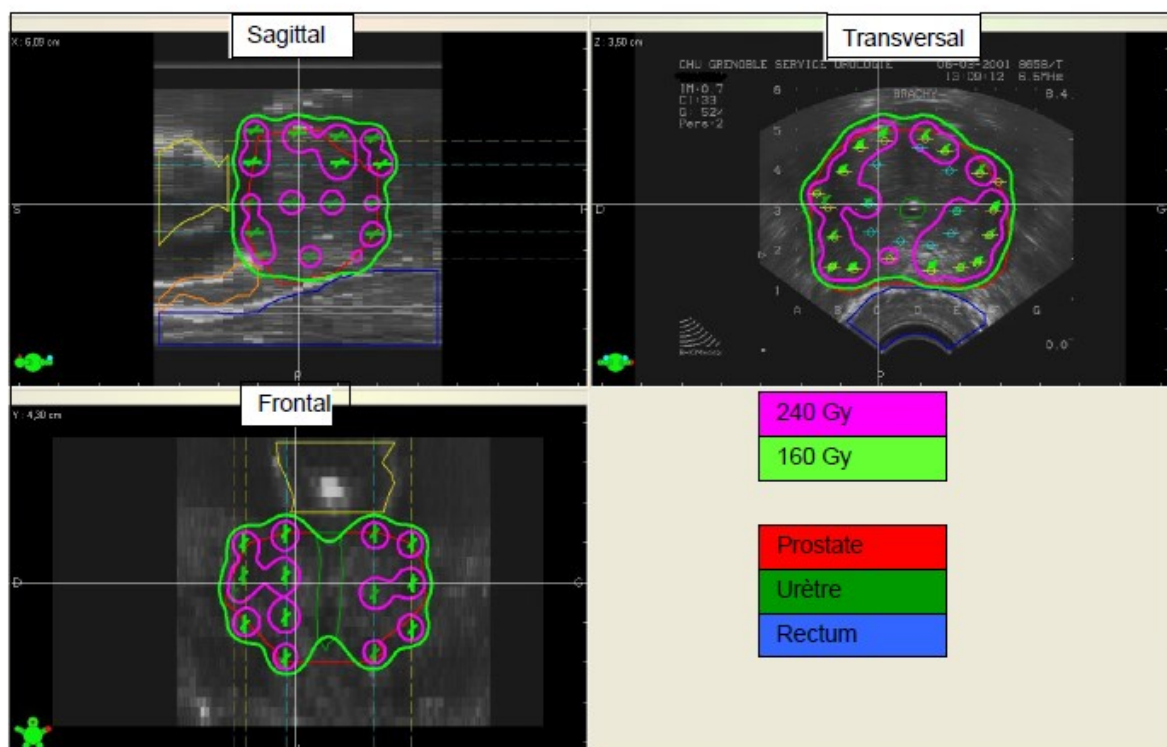
Avant l'insertion des grains dans chaque aiguille, l'extrémité de l'aiguille périphérique sélectionnée est mise au contact, sous contrôle échographique, avec le grain prostatique fictif en situation basale sur l'ordinateur portable et le premier grain est déposé; l'aiguille est progressivement retirée par pas de 5 mm, et les grains sont implantés un par un de la base vers l'apex à l'emplacement souhaité.

Une fois les grains insérés (5 au maximum par aiguille) l'aiguille est retirée, et on procède au chargement d'une autre aiguille, habituellement dans le sens des aiguilles d'une montre. La quantification des grains est faite par l'infirmière – qui lave l'aiguille pour s'assurer qu'un grain ne soit pas resté – et par un aide physicien. L'implantation de la couronne périphérique, sous capsulaire, étant réalisée, la dosimétrie est vérifiée et il est procédé à l'implantation des aiguilles de la couronne centrale, péri-urétrale puis au chargement successif de chaque aiguille avec 2 grains en moyenne, un à la base, l'autre à l'apex.

Le calcul de dose est fait au fur et à mesure, en temps réel, avec un logiciel qui permet d'adapter la position des aiguilles et des grains en fonction de l'aspect des courbes isodoses (figure 17). Une imagerie scopique est immédiatement réalisée à l'issue du geste opératoire permettant un contrôle de la qualité de l'implantation (figure 16).



*Figure 16 : : Image radioscopique après cystographie rétrograde au terme de
L'intervention.*



*Figure 17: Courbes isodoses 160 Gy (100%) et 240 Gy (150%) per opératoires.
Vue en coupe échographique sagittale, transversale et frontale.*

c. Suite opératoire

Après un court passage en salle de réveil, les patients doivent être transférés dans l'unité d'hospitalisation de radiothérapie, en chambre seule radioprotégée. L'ablation de la sonde a lieu le lendemain matin, le jour de leur sortie.

La durée totale d'hospitalisation pour cette intervention est de 48 h.

L'ordonnance de sortie comporte un anti-inflammatoire (15 jours) un alpha-bloquant (3 mois) et la poursuite de l'antibiothérapie pour 5 jours; elle est accompagnée du feuillet concernant les règles de radioprotection, du rendez-vous de scanner un mois plus tard avec le rendez-vous du chirurgien

le même jour et celui du radiothérapeute 3 mois plus tard.

d. Dosimétrie peropératoire

Définition des volumes cibles

Le volume tumoral macroscopique (« Gross Target Volume » ou GTV) n'est pas identifié car non visible sur l'échographie. Le volume cible anatomo-clinique (« Clinical Target Volume » ou CTV) correspond à l'ensemble de la prostate ; dans certaines recommandations récentes, le CTV correspond au contour visible de la prostate avec une marge de 3 mm (99,100).

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

Définition des organes à risques (OAR)

- Rectum : uniquement la partie visible en regard de la sonde d'échographie est contourée, soit la partie antérieure du rectum avec une épaisseur de 5 mm. Le rectum est délinéé en regard de la prostate avec une marge de 5 mm au dessus et en dessous.

–Urètre : l'ensemble de l'urètre prostatique est contouré de la base à l'apex. Son contourage est facilité par la présence d'une sonde à demeure. L'interface entre le cathéter et la prostate sert à définir les parois urétrales bien que celles-ci ne soient pas en réalité parfaitement circulaires.

- Vessie et bandelettes neuro-vasculaires n'ont pas été définies

Dose de prescription et critères dosimétriques

La dose de prescription est de 160 Gy même si la dose de prescription le plus souvent recommandées est de 145 Gy (97,99).

Cette dose a été retenue compte tenu des meilleurs résultats obtenus par l'équipe du Mont Sinaï avec 160 Gy (101).

La D90 (dose couvrant 90 % du volume du CTV) doit être supérieure à la dose de prescription (160 Gy).

Le V100 (pourcentage du CTV recevant 100% de la dose de prescription) doit être au moins de 95%.

Le V150 (pourcentage du CTV recevant 150% de la dose de prescription) ne doit pas dépasser 50 %.

Concernant les organes à risque :

Le volume de rectum recevant la dose de prescription (160 Gy) ne doit pas dépasser 1.3cc.

La D10 de l'urètre (dose reçue par 10% de l'urètre) doit être inférieure à 150 % de la dose de prescription et la D30 doit être inférieure à 130 % de la dose.

L'ensemble de ces critères dosimétriques sont conformes aux recommandations de 2000 de l'ESTRO (97) et du groupe « Probate » du GEC ESTRO de 2007(99).

e. Dosimétrie à 1 mois

La dosimétrie à 1 mois effectuée sur un scanner dosimétrique sert de référence dans la littérature (102) pour évaluer la qualité de l'implantation. En effet, lors de l'échographie per opératoire les organes sont modifiés par la présence d'une part de l'œdème prostatique, mais aussi de la sonde à demeure

et de la sonde d'échographie endorectale. Le délai optimal pour effectuer cette dosimétrie de contrôle est de 4 à 6 semaines après la curiethérapie permettant une disparition de l'œdème prostatique liée à l'implantation.

Tous les patients doivent bénéficier d'une évaluation dosimétrique à 1 mois. Les deux premières années, l'identification des grains, le contourage des volumes cibles et la dosimétrie doivent être réalisés de manière conjointe – urologue, radiothérapeute et physicien – pour satisfaire une certaine courbe d'apprentissage compte tenu des artefacts liés aux grains. Au-delà, la dosimétrie à un mois peut ne pas être faite de manière régulière, sauf en cas de doute dosimétrique pour assurer un rattrapage par irradiation externe.

Définition des volumes cibles

Il s'agit des mêmes volumes que ceux définis pour la dosimétrie per opératoire (Figure 18):

Le CTV correspond à l'ensemble de la prostate et le PTV correspond au CTV sans marges.

Le rectum est délinée sur toute sa circonférence en regard de la prostate.

L'urètre : l'absence de sonde urinaire à 1 mois ne permet pas sa visualisation et par conséquent sa dosimétrie ne sera pas analysée à 1 mois. (Figure 19)

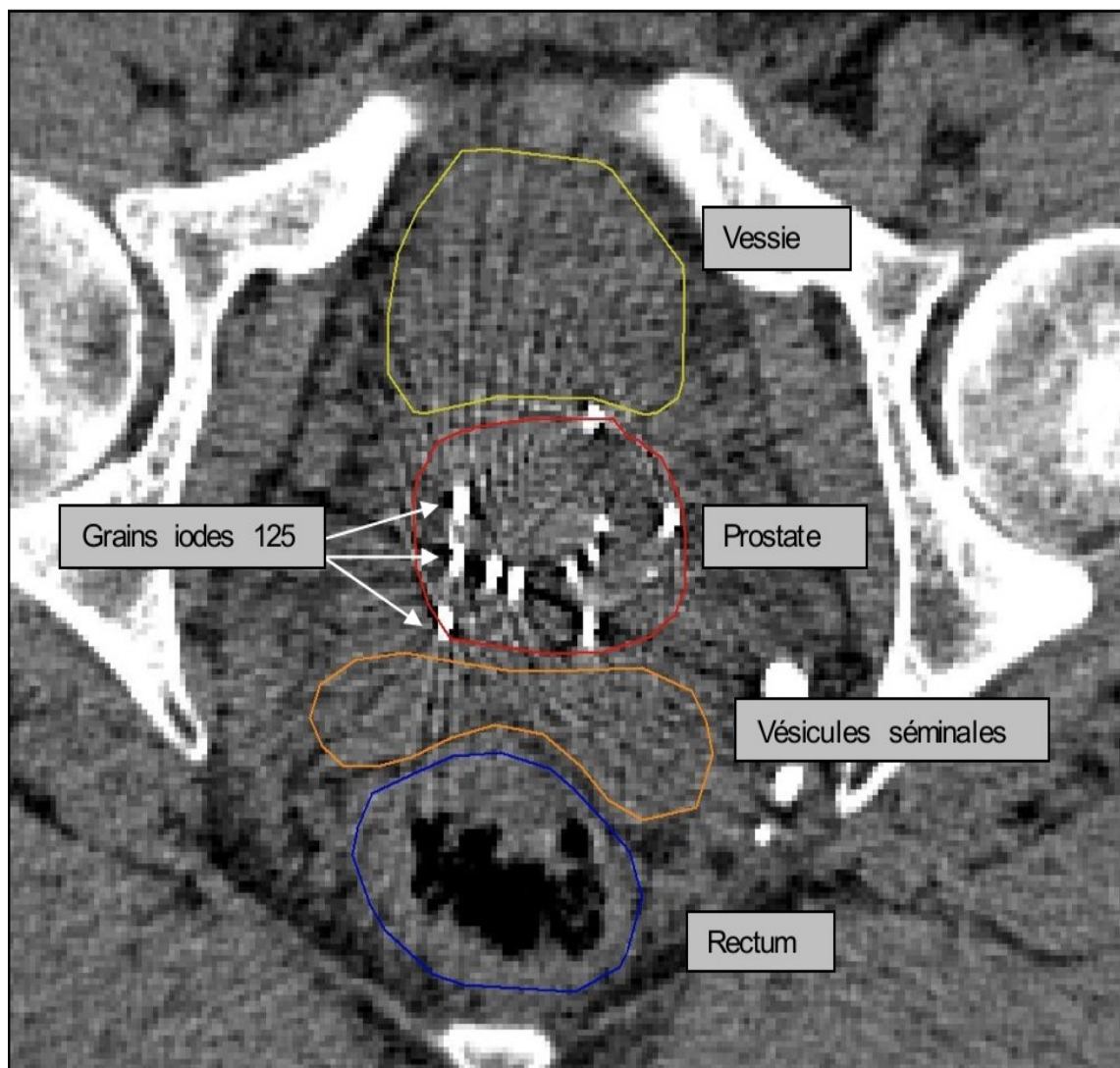


Figure 18 : Curiethérapie prostatique : volumes d'intérêts définis sur le scanner à 1 mois

TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ PAR CURITHÉRAPIE : MODALITÉS ET GUIDE D'IMPLÉMENTATION DANS UN SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE

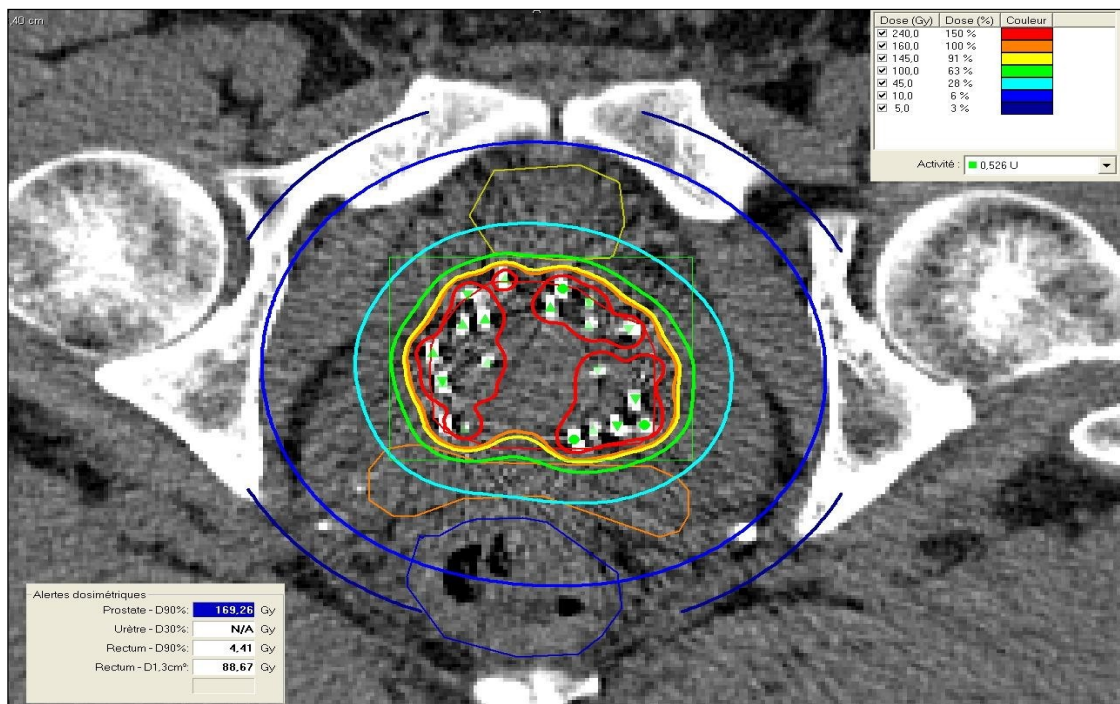
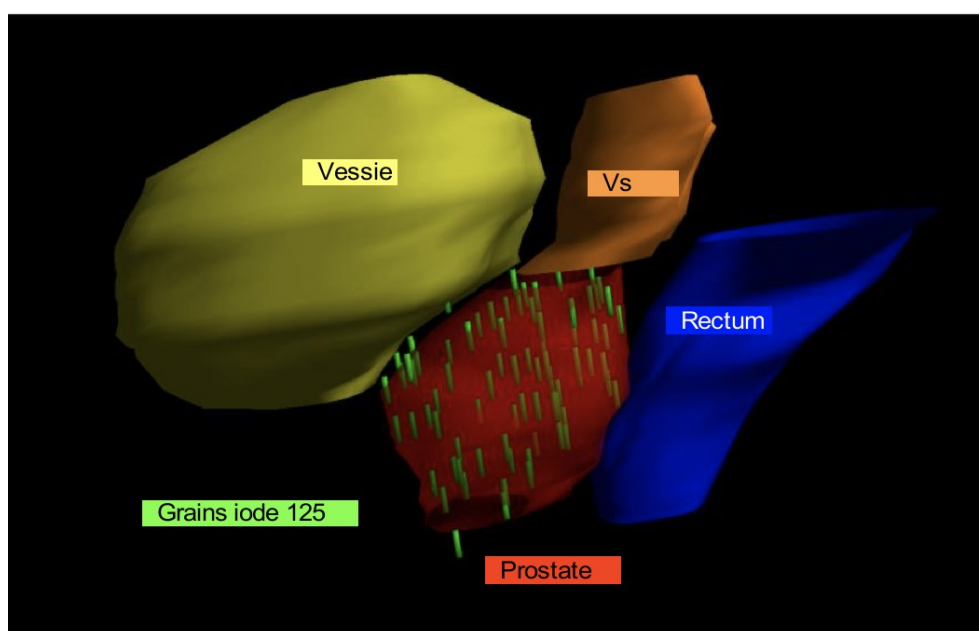


Figure 19 : Curiethérapie prostatique : dosimétrie sur le scanner à 1 mois.

Identification des grains

Ils sont identifiés sur le scanner dosimétrique à 1 mois de manière semi automatique grâce à leur densité en unité Hounsfield qui est très élevée. On renseigne dans un premier temps dans le logiciel utilisé le nombre de grains, leur activité ainsi qu'une région d'intérêt. Le logiciel propose une première répartition des grains que l'on peut modifier grâce à des reconstructions dans les 3 dimensions (Figure 20)



*Figure 20 : Curiethérapie prostatique : reconstruction 3D sur scanner
dosimétrique à 1 mois*

V. Conclusion

Ayant exploré en profondeur le traitement du cancer de la prostate localisé par curiethérapie, ainsi que les modalités d'implémentation dans un service de radiothérapie. Nous avons constaté que la curiethérapie offre une efficacité clinique avérée, avec des taux de survie à long terme et des taux de contrôle local de la maladie très encourageants.

Les avantages de la curiethérapie, tels que sa capacité à délivrer une dose élevée de rayonnement localement tout en préservant les tissus environnants, sont indéniables. Cependant, nous avons également reconnu les inconvénients potentiels, notamment les effets secondaires associés au traitement.

Pour intégrer avec succès la curiethérapie dans un service de radiothérapie, plusieurs considérations pratiques doivent être prises en compte. Cela inclut la formation spécialisée du personnel, l'acquisition et la maintenance de l'équipement nécessaire, ainsi que la coordination efficace avec d'autres spécialités médicales pour assurer une prise en charge holistique du patient.

En regardant vers l'avenir, nous anticipons des développements passionnants dans le domaine de la curiethérapie pour le cancer de la prostate. L'utilisation croissante de techniques d'imagerie avancées permettra une planification plus précise du traitement, tandis que de nouvelles approches thérapeutiques pourraient élargir les options de traitement disponibles.

En conclusion, la curiethérapie représente une option de traitement précieuse pour le cancer de la prostate localisé. Son intégration réussie dans la pratique clinique quotidienne nécessite une approche multidisciplinaire et une attention particulière aux détails techniques. En continuant à explorer et à perfectionner cette modalité thérapeutique, nous pouvons espérer améliorer encore les résultats pour les patients atteints de cancer de la prostate.

VI. Abréviations, glossaire

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
ASTRO	: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA	: American Urological Association
BED	: biological effective dose
CaP	: cancer de prostate
CC-AFU	: Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CT-scan	: computed tomography
CTV	: Clinical Target Volume
DCE	: dynamic contrast-enhanced
EBRT	: External beam radiotherapy / radiothérapie externe
EMA	: European Medecine Agency
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC CP	: Expanded Prostate Cancer Index Composite of Clinical Practice
FACT-P	: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
HDR	: High dose rate
HDR-BT	: High Dose rate Brachytherapy
HIFU	: High-Intensity Focused Ultrasounds
HR	: Hazard ratio
IMRT	: intensity modulated radiation therapy
IPSS	: International Prostate Symptom Score
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	: International Society of uro-pathology

LDR	: Low dose rate
LDR-BT	: Low dose rate Brachytherapy
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OAR	: organes à risque
PI-RADS	: Prostate Imaging – Reporting and Data System
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSMA	: prostate spécifique membrane antigen
QLQ PR25	: Quality of Life Questionnaire – PR25
RTOG	: NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy
SIB	: Simultaneous integrated boost
SSRB	: survie sans récurrence biochimique
T2W	: T2-weight
TEP-choline	: tomographie par émission de positons au 18F-choline
TEP-PSMA	: tomographie par émission de positons au 68Gallium– PSMA
TNM	: Tumor, Nodes, Metastasis
vs	: versus
VS	: vésicules séminales

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Kvale R et al. Interpreting Trends in Prostate Cancer Incidence and Mortality in the Five Nordic Countries. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 déc 2007;99(24):1881-7.
3. Center MM et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 1 juin 2012;61(6):1079-92.
4. Le cancer de la prostate – Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 6 déc 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
5. Dominguez-Bellini C, Ramos JG, Becerra LM, Varela R. Biochemical Relapse in Low-risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymphadenectomy. *Urol Colomb.* 1 sept 2022;31(03):e116-20.
6. Hashimoto T et al. Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 784 Japanese patients. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* févr 2015;22(2):188-93.
7. Boissier R et al. Étude comparative des résultats carcinologiques après prostatectomie et radiothérapie externe (75,6Gy) avec hormonothérapie concomitante pour cancer de prostate à risque intermédiaire de D'Amico. *Prog En Urol.* 1 sept 2013;23(10):861-8.
8. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-Specific Mortality After Surgery or Radiation for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Managed During the Prostate-Specific Antigen Era. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 13 janv 2023]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2003.01.075?role=tab>
9. Object object. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance

- Cohort of Patients With Prostate Cancer. [cité 7 déc 2022]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/33587529?utm_source=linkout
10. EAU Guidelines on Prostate Cancer – TREATMENT – Uroweb [Internet]. Uroweb – European Association of Urology. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>
11. Bryant RJ et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int.* avr 2020;125(4):506-14.
12. Rozet F et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2016;27:S95-143.
13. Eastham JA et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J Urol.* juill 2022;208(1):19-25.
14. Langrand-Escure J et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer/Radiothérapie.* 1 avr 2018;22(2):193-8.
15. Supiot S et al. Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT) : résultats d'une étude internationale randomisée comparant deux schémas d'irradiation des cancers de prostate de risque intermédiaire. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2016;20(6):710.
16. Mottet N et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* févr 2021;79(2):243-62.
17. Hennequin C et al. Curiethérapie exclusive du cancer de la prostate par implants permanents : indications et résultats. *Revue du CC-AFU. Prog En Urol.* 1 mai 2013;23(6):378-85.
18. Hoskin P et al. High-dose-rate brachytherapy with two or three fractions as monotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2014;112(1):63-7.
19. Chin J et al. Brachytherapy for Patients with Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update.

- J Clin Oncol. 20 mai 2017;35(15):1737-43.
20. Bill-Axelson A et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 6 mars 2014;370(10):932-42.
21. Morris WJ 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 Biol Phys. 1 juin 2017;98(2):275-85.
22. Chapet O, Bossi A, Horn S, Créhange G. Association de radiothérapie externe et de curiethérapie pour les cancers de la prostate. Cancer/Radiothérapie. 1 oct 2017;21(6):473-7.
23. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1166708719300235?token=24B9CC3C3732738F0C5F775C632B7F71C696D1995866F9B91DDC98FA496F6170180B176A7747BB59AF7520BD6148E9C3&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221224104218>
24. Prestidge BR et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase III Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy with Brachytherapy Alone for Selected Patients with Intermediate Risk Prostatic Carcinoma. :9.
25. Pommier P et al. Prostate cancer brachytherapy: SFRO guidelines 2021. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. 2022;26(1-2):344-55.
26. Nabid A et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. Eur Urol. oct 2018;74(4):432-41.
27. Boorjian SA et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. Cancer. 1 juill 2011;117(13):2883-91.
28. Attard G et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without

- enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 2022;399(10323):447-60.
- 29.Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. févr 2022;167:244-51.
- 30.Zaorsky NG et al. Evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 30 juin 2017;14(7):415-39.
- 31.Lettmaier S, Lotter M, Kreppner S, Strnad A, Fietkau R, Strnad V. Long term results of a prospective dose escalation phase-II trial: Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy as boost for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1 août 2012;104(2):181-6.
- 32.Dinkla AM et al. A comparison of inverse optimization algorithms for HDR/PDR prostate brachytherapy treatment planning. *Brachytherapy*. 2015;14(2):279-88.
- 33.Trost O, Trouilloud P, Viard B, Salomon C. Introduction à l'Anatomie. 2e édition. Paris: ELLIPSES; 2013. 528 p.
- 34.McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.
- 35.Figure 2. McNeal's anatomic division of the prostate. Source: Mayo... [Internet]. ResearchGate. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/McNeals-anatomic-division-of-the-prostate-Source-Mayo-Foundation-for-Medical-Education_fig2_293194171
- 36.Marcille M. Lymphatiques et ganglions ilio-pelviens. [Paris]; 1902.
- 37.Delmas V, Durand X, Boccon-Gibod L. Bases anatomiques du curage lymphonodal dans le cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2004;3.
- 38.D'Amico AV, Whittington R, Schultz D, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Wein A. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. oct 1997;158(4):1422-6.
- 39.Zumsteg ZS 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.* déc 2013;64(6):895-902.
40. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* mars 1966;50(3):125-8.
41. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, Committee and the IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* sept 2005;29(9):1228-42.
42. Salomon L et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* [Internet]. nov 2010 [cité 10 déc 2022];20 Suppl 4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21129644/>
43. Epstein JI, Egevad L, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):9.
44. Mohler J et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* févr 2010;8(2):162-200.
45. Barry MJ et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* nov 1992;148(5):1549-57; discussion 1564.
46. questionnaire IIEF-5 • IMSRU [Internet]. 2020 [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: <https://imsru.fr/questionnaire-iief-5/>
47. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. *J Urol.* juill 1989;142(1):71-4.
48. Hambrock T et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol.* févr 2010;183(2):520-7.
49. Puech P et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical

- prostatectomy specimens. *Urology*. nov 2009;74(5):1094-9.
- 50.Sazuka T et al. Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. *Prostate Cancer* [Internet]. 2013 [cité 18 déc 2022];2013. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23533779/>
- 51.Urofrance | Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur:
<https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-pour-la-bonne-pratique-des-biopsies-prostatiques/>
- 52.Cerruto MA, Vianello F, D'Elia C, Artibani W, Novella G. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol*. 30 déc 2014;86(4):284-7.
- 53.Guo LH et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep*. 3 nov 2015;5:16089.
- 54.EAU Guidelines on Prostate Cancer – DIAGNOSTIC EVALUATION – Uroweb [Internet]. Uroweb – European Association of Urology. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
- 55.Pilatz A et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. août 2020;204(2):224-30.
- 56.Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics.
- 57.Xue J et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 4 avr 2017;8(14):23322-36.
- 58.Hara R et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. févr 2008;71(2):191-5.
- 59.L'IRM de prostate : mise à niveau et nouveautés [Internet]. SFR e-Bulletin.

- 2019 [cité 18 déc 2022]. Disponible sur:
<https://ebulletin.radiologie.fr/e-quotidien-jfr-samedi/lirm-prostate-mise-niveau-nouveautes>
- 60.IRM prostatique: diagnostic du cancer de la prostate [Internet]. [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-urologie/irm-prostatique-diagnostic-cancer-prostate>
- 61.Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. J Magn Reson Imaging JMRI. janv 2007;25(1):146-52.
- 62.Barrett T, Rajesh A, Rosenkrantz AB, Choyke PL, Turkbey B. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. Clin Radiol. nov 2019;74(11):841-52.
- 63.Ahmed HU et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet Lond Engl. 25 févr 2017;389(10071):815-22.
- 64.Barentsz JO et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012;22(4):746-57.
- 65.Elsevier. IRM : Cancer de la prostate [Internet]. Elsevier Connect. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/imagerie-medicale/irm-cancer-de-la-prostate>
- 66.Hövels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. 1 avr 2008;63(4):387-95.
- 67.Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI – Local Staging of Prostate Cancer and Beyond. Radiol Oncol. 8 mai 2019;53(2):159-70.
- 68.Heck MM et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. avr 2014;41(4):694-701.
- 69.Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of Choline

- Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 1 juin 2013;63(6):1040-8.
70. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* juin 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
71. RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) – Cancer de la prostate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3352203/fr/radelumin-18f-psma-1007-cancer-de-la-prostate
72. Hoskin PJ et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2013;107(3):325-32.
73. Azria D et al. Le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induit CD8 prédicteur de la toxicité pelvienne après radiothérapie prostatique : résultats de l'étude prospective multicentrique française. *Prog En Urol.* 1 nov 2019;29(13):745.
74. Lapierre A et al. Tumour and normal tissue radiosensitivity. *Cancer/Radiothérapie.* févr 2022;26(1-2):96-103.
75. Ozsahin M et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2005;11(20):7426-33.
76. Azria D et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* mars 2010;11(3):258-65.
77. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology.* juin 1996;47(6):878-81.
78. Urofrance | Suivi du cancer de la prostate – Urofrance [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur:

<https://www.urofrance.org/recommandation/suivi-du-cancer-de-la-prostate/>

79. Roach M et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2006;65(4):965-74.
80. Toledano A et al. Élévation du PSA après irradiation prostatique: rebond ou récurrence biologique? *Prog En Urol*. 1 oct 2008;18(9):557-61.
81. Mitchell DM et al. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I125 permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1 juill 2008;88(1):102-7.
82. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2007;69(2):426-33.
83. Mazon R et al. Permanent 125I-seed prostate brachytherapy: early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. *Radiat Oncol Lond Engl*. 26 mars 2012;7:46.
84. Prostate-specific antigen bounce after permanent iodine-125 prostate brachytherapy--an Australian analysis. [Internet]. Epistemonikos. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur:
<https://www.epistemonikos.org/de/documents/bacfb4ba2aa88f00c6373a2cfe962ee82bea3a34>
85. Mazon R, Bajard A, Pommier P. Rebond de la concentration du PSA sérique après curiethérapie de prostate : retour sur un phénomène fréquent et perturbant. *Cancer/Radiothérapie*. 1 déc 2012;16(8):702-10.
86. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *J Urol*. juin 1996;155(6):1977-80.
87. Horwitz EM et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: A multiinstitutional pooled analysis. *Cancer*. 1 oct 2006;107(7):1496-502.

88. Makarewicz R et al. PSA bounces after brachytherapy HDR and external beam radiation therapy for prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2006;11(5):217-22.
89. Burchardt W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy.* févr 2018;10(1):1-9.
90. Yamada Y et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):20-32.
91. Cosset JM, Chargari C, Créhange G. Quel rapport alpha/bêta pour le cancer prostatique en 2019? *Cancer/Radiothérapie.* juill 2019;23(4):342-5.
92. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol.* 15 juill 2003;56(4):1093-104.
93. Catton CN et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1884-90.
94. Dearnaley D et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 1 août 2016;17(8):1047-60.
95. Lee WR et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2016;34(20):2325-32.
96. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
97. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation

- for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000 Dec;57(3):315–21.
98. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol.* 1983 Aug;130(2):283–6. doi: 10.1016/s0022–5347(17)51108–8. PMID: 6876274.
- 99 .Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2007 Apr;83(1):3–10.
100. Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. *Med Phys.* 2009 Nov;36(11):5310–22.
- 101.Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J. Urol.* 2005 Mar;173(3):803–7.
- 102.Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur. Urol.* 2002 Apr;41(4):434–9.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM 2016 des cancers de prostate

T	Tx	Tumeur primitive non évaluable
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non palpable au toucher rectal et non visible à l'imagerie
		T1a : $\leq 5\%$ du tissu réséqué avec score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 T1b : $> 5\%$ du tissu réséqué ou score de Gleason ≥ 7 ou présence de grade 4 ou 5 T1c : Découverte sur élévation du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate
		T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes T2c : tumeur atteignant les 2 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 ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)

N	Nx	Ganglions régionaux non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale N1mi : Métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)

M	Mx	Métastases à distance non évaluables
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance M1a : Ganglions non régionaux M1b : Os M1c : Autres sites

R : reliquat tumoral post-opératoire ou marges d'exérèse chirurgicales

R	Rx	Marges d'exérèse non évaluées
	R0	Marges d'exérèse négatives
	R1	Atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue)
	R2	Atteinte macroscopique des marges d'exérèse

Annexe 2 : Stadification proposée par l'Institut National du Cancer

STADE 1 : Cancer de la prostate localisé

T1–N0–M0 ou T2–N0–M0

STADE 2 : Cancer de la prostate localement avancé

T3–N0–M0 ou T4–N0–M0

La tumeur s'est étendue hors de la capsule prostatique mais sans atteintes des ganglions lymphatiques ni métastases à distance.

STADE 3 : Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne

tout T–N1–M0

La tumeur a atteint les ganglions lymphatiques sans métastases dans des organes à distance

STADE 4 : Cancer de la prostate métastatique

tout T–tout N–M1

Annexe 3 : Stadification multicritères de l'AJCC (TNM, score de Gleason, PSA)

AJCC/TNM* Staging of Prostate Cancer*

Stage	Tumor	Regional Lymph Nodes	Distant Metastasis	Prostate-Specific Antigen Level†	Gleason Grade Group‡
I	cT1, cT2a, or pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1, cT2a or pT2	N0	M0	≥ 10 but <20	1
	cT2b or cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1, T2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1, T2	N0	M0	< 20	3 or 4
IIIA	T1, T2	N0	M0	≥ 20	1-4
IIIB	T3, T4	N0	M0	Any PSA	1-4
IIIC	Any T	N0	M0	Any PSA	5
IVA	Any T	N1	M0	Any PSA	Any grade
IVB	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any grade

* For AJCC/TNM definitions, see Table: TNM Definitions for Prostate Cancer. Data adapted from [American Cancer Society, Prostate Cancer AJCC/TNM Staging System](#). Accessed 11/24/21.

† All PSA levels in this table represent both ng/mL and mcg/L (ie, 10 ng/mL = 10 mcg/L).

AJCC = American Joint Commission on Cancer; cT = clinical estimate of extent of disease (determined by physical exam, prostate biopsy, and imaging tests); PSA = prostate-specific antigen; pT = extent of disease that is based on *pathologic* examination of the prostate; TNM = tumor, node, metastasis.

Annexe 4 : Classification pronostique d'Amico modifiée par Zumsterg et al. pour les cancers de prostate localisés

Faible risque	Gleason ≤ 6 et T1, T2a et PSA ≤ 10 ng/ml
Risque intermédiaire favorable	Gleason 7 (3+4) avec PSA entre 10 et 15 ng/ml et ≤ 50 % de biopsies envahies et T2b
Risque intermédiaire défavorable	Gleason 7 (4+3) ou PSA entre 15 et 20 ng/ml ou > 50% de biopsies positives
Haut risque	Gleason ≥ 8 ou PSA > 20 ng/ml ou T2c à T4

Annexe 5 : Nouveau système de grading des carcinomes prostatiques proposé par l'ISUP en 2014

- Grade Group 1 (Gleason score ≤ 6) – Only individual discrete well-formed glands
- Grade Group 2 (Gleason score $3 + 4 = 7$) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cribriform glands
- Grade Group 3 (Gleason score $4 + 3 = 7$) – Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands[†]
- Grade Group 4 (Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$)
Only poorly-formed/fused/cribriform glands *or*
Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands^{††} *or*
Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands^{††}
- Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cribriform glands[†]

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

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

Annexe 6 : Classification d'Amico modifiée par la classification ISUP

Faible risque	ISUP 1 et T1 ou T2a et PSA ≤ 10 ng/ml
Risque intermédiaire favorable	ISUP 2 et $\leq 50\%$ de biopsies envahies et critères de risque intermédiaire selon d'Amico et al.
Risque intermédiaire défavorable	ISUP 3 et/ ou $> 50\%$ de biopsies positives et/ou deux ou trois critères de risque intermédiaire selon d'Amico et al.
Haut risque	ISUP 4 ou ISUP 5 et/ou stade T3 ou T4 et/ou PSA > 20 ng/ml et/ou atteinte ganglionnaire

**Annexe 7 : Classification histo-pronostique des cancers de prostates selon
les guidelines du NCCN – version 2022**

Risk Group	Clinical/Pathologic Features See Staging (ST-1)		
Very low ^f	Has all of the following: • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core ^g • PSA density <0.15 ng/mL/g		
Low ^f	Has all of the following but does not qualify for very low risk: • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL		
Intermediate ^f	Has all of the following: • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): ▶ cT2b–cT2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL	Favorable intermediate	Has all of the following: • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg, <6 of 12 cores) ^g
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive (eg, ≥ 6 of 12 cores) ^g
High	Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature: • cT3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL		
Very high	Has at least one of the following: • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5		

Annexe 8 : International Prostate Symptom Score, questionnaire de qualité de vie en lien avec les symptômes urinaires

	Jamais	Rarement <i>Moins qu'une fois / 5</i>	Parfois <i>Moins d'une fois/2</i>	La moitié du temps	Souvent <i>Plus que la moitié du temps</i>	Toujours <i>A chaque miction</i>
1. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
2. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
3. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
4. Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
5. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☒ 3	☐ 4	☐ 5
6. Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez-vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
7. Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	☐ 0 = jamais	☐ 1 fois	☐ 2 fois	☐ 3 fois	☐ 4 fois	☐ 5 fois

TOTAL IPSS (questions 1 à 7) /35		
Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :		0 – 7 = léger 8 – 19 = modéré 20 – 35 = sévère
😊	0. Très satisfait	☐
	1. satisfait	☐
	2. plutôt satisfait	☐
	3. Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	☐
	4. Plutôt Ennuyé	☐
☹️	5. Ennuyé	☐
	6. Très ennuyé	☐

Annexe 9 : Classification PI-RADS version 2.1 (2019)

Guidance for assignment of overall PIRADS-v2.1 score.

Peripheral zone			
DWI score (dominant sequence)	DCE score (secondary sequence)	T2W imaging score	Overall PIRADS-v2 score
1	Any	Any	1
2	Any	Any	2
3	- ve	Any	3
3	+ ve	Any	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5
Transition zone			
T2W imaging score (dominant sequence)	DWI score (secondary sequence)	DCE score	Overall PIRADS-v2 score
1	Any	Any	1
2	≤ 3	Any	2
2	≥ 4	Any	3
3	≤ 4	Any	3
3	5	Any	4
4	Any	Any	4
5	Any	Any	5

NB peripheral zone scoring system remains unchanged from version 2.

Annexe 10 : Bilan d'extension ganglionnaire et à distance selon la classification d'Amico

Classification d'Amico	Bilan à réaliser	Niveau de preuve HAS
Faible risque	Aucun	B
Risque intermédiaire	Scintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire	A
Haut risque	Scintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire	A
M1	Scintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire Scanner TAP	B

Annexe 11 : Liste du matériel de curiethérapie

Matériel Stérile :

- 1 boîte contenant
 - Grilles plastique avant et arrière
 - Grille métallique interne support mâle
 - 2 Grilles métallique interne 6F femelle
 - 4 vis
 - Loquet
 - Outil BTR femelle
 - Outil BTR mâle
 - Cadre métallique indexé assemblé
 - 30 aiguilles
 - 30 obturateurs
 - Un réglet de 20 cm
 - Une pince

Matériel non-stérile

- Console Oncentra
- Stepper Civco
- Echographe BK Flex Focus 500
- Sonde échographique 8848
- Stand-off Civco
- Certificat de calibration de la source
- Fiche de traitement

Matériel restant au bloc

Valise Template avec aiguilles, grilles 6F, vis en spare ; ainsi que des brossettes pour nettoyer le template et des tournevis

IX. Résumé

Résumé du sujet de mémoire de fin d'études médicales de spécialité

NOM / PRÉNOM : CHRIFI ALAOUI GHITA

RAPPORTEUR : PR BOUHAFI TOURIA

CO-ENCADRANT : PR KHALFI SAMIA

TITRE : MODALITÉS ,EFFICACITÉ ET TOXICITÉS DE LA CURIETHÉRAPIE
DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ AVEC UN GUIDE DE SON
IMPLÉMENTATION DANS UN SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE .

Le cancer de la prostate localisé constitue un défi majeur en cancérologie , nécessitant une prise en charge thérapeutique précise et efficace . La curiethérapie, une forme de traitement par radiothérapie interne, a émergé comme une option thérapeutique importante pour cette maladie. Elle peut être réalisée sous forme de curiethérapie à bas débit de dose (LDR) ou à haut débit de dose (HDR). Dans la LDR, des sources radioactives permanentes sont implantées dans la prostate, tandis que la HDR utilise des sources temporaires pour délivrer des doses élevées de radiation de manière ciblée.

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité de la curiethérapie dans le contrôle local du cancer de la prostate. Que ce soit en LDR ou en HDR, les taux de contrôle local et de survie globale sont comparables voire supérieurs à d'autres modalités de traitement comme la chirurgie ou la radiothérapie externe. La curiethérapie offre également l'avantage de réduire les effets secondaires sur les tissus sains environnants.

Cependant, comme avec tout traitement, la curiethérapie n'est pas exemptée d'effets secondaires. Les toxicités associées peuvent inclure des

troubles urinaires, des troubles rectaux et des dysfonctionnements érectiles. Bien que la plupart de ces effets soient temporaires et gérables, une sélection appropriée des patients et une planification précise du traitement sont essentielles pour minimiser ces complications.

Pour intégrer la curiethérapie dans un service de radiothérapie, une approche méthodique est nécessaire. Cela implique une formation spécialisée du personnel, une optimisation des protocoles de traitement et l'établissement de directives de suivi des patients. Une équipe multidisciplinaire comprenant des oncologues, des physiciens médicaux et des infirmières spécialisées est essentielle pour assurer une gestion efficace des patients et une coordination optimale des soins.

En suivant les lignes directrices et les meilleures pratiques établies, la curiethérapie peut jouer un rôle crucial dans l'amélioration des résultats cliniques pour les patients atteints de cancer de la prostate localisé. Son efficacité, sa tolérabilité et sa faisabilité en font une option thérapeutique précieuse qui mérite d'être considérée dans le cadre d'une approche personnalisée pour chaque patient.

L'objectif de ce mémoire est de décrire les différentes modalités de curiethérapie, leur efficacité dans le contrôle de la maladie et les toxicités associées. De plus, il propose un guide pratique pour l'intégration de la curiethérapie dans un service de radiothérapie.

MOTS-CLES

Curiethérapie ; haut débit de dose ; cancer prostate