
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

**Curiethérapie
interstitielle utilisée
en complément
d'une radiothérapie
externe pour le
traitement du
cancer localisé de la
prostate**

Validé par le Collège le 20 novembre 2025

Descriptif de la publication

Titre	Curiethérapie interstitielle utilisée en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate
Méthode de travail	Revue systématique de la littérature ; recueil de l'opinion argumentée des professionnels de santé consultés comme experts, puis de l'opinion des parties prenantes, des institutions publiques et des associations de patients et usagers concernées par le sujet
Objectif(s)	Évaluer la balance bénéfice/risque (efficacité, sécurité, qualité de vie du patient) de la curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE par rapport à l'utilisation de la RTE (associée à une hormonothérapie), pour le traitement du cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence. – En cas de balance bénéfice/risque favorable : i) définir les conditions de réalisation de l'acte à évaluer et ii) évaluer l'impact organisationnel de la curiethérapie à HDD ou à BDD en complément d'une RTE sur le processus de soins à l'échelle du patient, des professionnels impliqués dans sa mise en œuvre et de la collectivité. – Apprécier, à cette issue, le bien-fondé de l'inscription de la curiethérapie (HDD ou BDD) en complément d'une RTE à la CCAM.
Cibles concernées	Patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate de stade localisé, l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge thérapeutique et l'Assurance maladie (inscription CCAM)
Demandeur	Conseil national professionnel d'oncologie – radiothérapie
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Nassima YAHIAOUI (cheffe de projet, SEAP), sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service, SEAP) et de Cédric CARBONNEIL (chef du service évaluation des actes professionnels (SEAP)), et avec la contribution de Louise TUIL (assistante au SEAP)
Recherche documentaire	Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Estelle DIVOL-FABRE (aide-documentaliste), sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation-veille) et Marie GEORGET (adjointe à la cheffe de service)
Auteurs	Nassima YAHIAOUI (cheffe de projet, SEAP), sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages liés aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 20 novembre 2025

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – novembre 2025 – ISBN : 978-2-11-179602-7

Table des figures

Figure 1. Place du boost de curiethérapie dans la stratégie de prise en charge selon les recommandations (grade fort) de l'AFU (8)	15
Figure 2. Recherche et sélection bibliographique	24
Figure 3. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie globale – critère d'évaluation principal	33
Figure 4. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie sans métastase – critère de substitution de la survie globale	34
Figure 5. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie sans récurrence biochimique – critère d'évaluation secondaire	35
Figure 6. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive urinaire et digestive du boost de curiethérapie HDD	40
Figure 7. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive urinaire du boost de curiethérapie BDD	44
Figure 8. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive digestive du boost de curiethérapie BDD	45

Table des tableaux

Tableau 1. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation des questions Q1, Q2 et Q3	18
Tableau 2. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation des questions Q4, Q5 et Q6	19
Tableau 3. Experts et parties prenantes consultés lors de l'évaluation	21
Tableau 4. Institutions publiques consultées lors de l'évaluation	21
Tableau 5. Associations de patients consultées lors de l'évaluation	21
Tableau 6. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude à l'inclusion des deux ECRs	28
Tableau 7. Analyse du risque de biais des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité et à la sécurité des deux ECRs	29
Tableau 8. Résultats relatifs à la survie sans récurrence biochimique en fonction du groupe à risque intermédiaire et élevé	37
Tableau 9. Description des conditions de réalisation technique du bras RTE + boost de curiethérapie (CT) et du bras comparateur RTE seule	56
Tableau 10. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude à l'inclusion pour les cinq études observationnelles	57
Tableau 11. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité urinaire et digestive pour les cinq études observationnelles	64
Tableau 12. Classification TNM 2016 (8)	78
Tableau 13. Grade histologique selon la classification de l'ISUP* 2016 - Gleason modifié (8)	79

Tableau 14. Classification de D'Amico – groupes pronostiques (8)	80
Tableau 15. Sous-catégorisation du groupe à risque intermédiaire (8)	80
Tableau 16. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données <i>Medline</i> et <i>Embase</i> , interrogation <i>via</i> Proquest	85
Tableau 17. Résumé des résultats de l'analyse de risque de biais des études observationnelles non randomisées	113

Sommaire

Résumé	7
1. Contexte	9
1.1. Le cancer localisé de la prostate	9
1.1.1. Classification en groupe pronostique	9
1.1.2. Prise en charge thérapeutique	10
1.2. La radiothérapie du CaP localisé	10
1.2.1. La radiothérapie externe (RTE)	10
1.2.2. La curiethérapie interstitielle	12
1.3. Curiethérapie interstitielle utilisée en association d'une RTE – Acte à évaluer	12
1.3.1. Recommandations françaises (AFU et SFRO)	12
1.3.2. Données de pratique en France	13
1.3.3. Objectif thérapeutique de l'acte à évaluer	13
2. Périmètre et méthode d'évaluation	16
2.1. Périmètre général d'évaluation	16
2.1.1. Demande d'évaluation	16
2.1.2. Objectifs et questions d'évaluation	16
2.2. Méthode générale d'évaluation	17
2.2.1. Recherche bibliographique systématique	17
2.2.2. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation	17
2.2.3. Évaluation du risque de biais et de la qualité des essais	20
2.2.4. Recueil de position d'experts et parties prenantes	20
2.2.5. Processus de validation	22
3. Évaluation de la balance bénéfique/risque	23
3.1. Résultats de la recherche systématique bibliographique	23
3.2. Méthode d'analyse des études sélectionnées	25
3.3. Description des deux ECRs sélectionnés	25
3.3.1. Caractéristiques épidémio-cliniques des populations d'étude à l'inclusion	25
3.3.2. Description de l'intervention thérapeutique et du bras comparateur	26
3.4. Analyse du risque de biais	29
3.5. Évaluation de l'efficacité clinique	32
3.5.1. Présentation et interprétation des résultats	32
3.5.1.1. Survie globale (SG)	32
3.5.1.2. Survie sans métastase	33
3.5.1.3. Survie sans récurrence biochimique	35
3.5.2. Synthèse	38

3.6.	Évaluation de la sécurité	38
3.6.1.	Présentation et interprétation des résultats	38
3.6.2.	Boost par curiethérapie à HDD – Étude d'Hoskin <i>et al.</i>	39
3.6.3.	Boost par curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (30)	40
3.6.3.1.	Toxicité aigüe	41
3.6.3.2.	Toxicité tardive	41
3.6.3.3.	Troubles de la fonction érectile	45
3.6.4.	Synthèse	46
3.7.	Évaluation de la qualité de vie	47
3.7.1.	Boost par curiethérapie à HDD – Étude d'Hoskin <i>et al.</i> (27)	47
3.7.2.	Boost par curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (31)	48
3.7.3.	Synthèse	49
3.8.	Analyse de la validité clinique et technique des deux ECRs	50
3.8.1.	Population cible de l'association RTE + boost de curiethérapie	50
3.8.2.	Validité clinique de la survie sans récurrence biochimique (SSRB)	50
3.8.3.	Validité clinique et technique de l'intervention thérapeutique et de son comparateur	50
3.9.	Données complémentaires : analyse des études comparatives observationnelles	52
3.9.1.	Description des études sélectionnées	53
3.9.2.	Évaluation de l'efficacité	58
3.9.3.	Évaluation de la sécurité	59
3.9.4.	Évaluation de la fonction érectile	61
3.9.5.	Évaluation de la qualité de vie des patients	61
3.9.6.	Analyse du risque de biais	61
3.9.7.	Analyse de la validité clinique et technique des études	62
4.	Opinions externes recueillies durant cette évaluation	65
4.1.	Groupe d'experts professionnels	65
4.2.	Position des parties prenantes et des institutions publiques de santé	68
4.2.1.	Organismes des professionnels de santé	68
4.2.2.	Associations de patients	69
4.2.3.	Institutions publiques de santé	70
5.	Synthèse des résultats et conclusion	71
	Table des annexes	77
	Références bibliographiques	142
	Participants	157
	Abréviations et acronymes	158

Résumé

Le Conseil national professionnel d'oncologie a demandé à la HAS d'évaluer l'utilisation de la curiethérapie interstitielle en complément (boost) d'une radiothérapie externe (RTE) pour le traitement du cancer de la prostate (CaP) de stade localisé, en vue d'apprécier le bienfondé de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Objectif

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'**efficacité**, la **sécurité** et l'impact sur la **qualité de vie du patient** de la curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante) pour le traitement de première ligne du CaP localisé à **risque intermédiaire défavorable** et à **risque élevé** de récurrence par comparaison à l'utilisation de la RTE associée à une hormonothérapie adjuvante.

Méthode

Ce rapport a été conduit selon la méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS qui consiste en i) une recherche systématique (réalisée jusqu'à mars 2025) et une analyse critique de la littérature médicale identifiée et sélectionnée selon les critères définis dans le protocole d'évaluation (note de cadrage¹), ii) un recueil de l'opinion argumentée des experts professionnels concernés par le sujet, iii) une consultation en tant que partie prenante des représentants d'organismes professionnels et d'associations de patients et d'usagers, ainsi qu'une consultation de deux institutions publiques de santé (INCa, ASNR) concernées par le sujet.

Résultats

Aucun essai contrôlé randomisé (ECR) impliquant la technique de RTE de référence (radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT)) n'a été identifié. Après amendement au protocole d'évaluation, deux ECRs impliquant la radiothérapie en trois dimensions (RT3D) ont pu être sélectionnés ; ces deux essais portaient chacun sur une des deux techniques de curiethérapie, HDD ou BDD.

Pour ces deux ECRs, l'**évaluation de l'efficacité** a conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement en termes de survie globale (SG) et de survie sans métastase (SSM) avec un temps de suivi médian d'environ 10 ans. Une amélioration de la survie sans récurrence biochimique par le boost de curiethérapie (BDD ou HDD) a été observée, mais ce critère n'est pas reconnu comme un critère d'évaluation validé.

Concernant l'**évaluation de la sécurité**, les résultats d'un ECR ont montré une augmentation de la toxicité urinaire tardive dans le bras RT3D + boost BDD *versus* RT3D. Cette augmentation de toxicité a également été observée dans trois études comparatives observationnelles ayant utilisé la technique de RTE de référence (RCMI) et portant sur les deux techniques de curiethérapie, HDD ou BDD. Les résultats portant sur la toxicité digestive étaient similaires entre les deux bras de traitement dans les deux ECRs, mais deux cas d'effets indésirables graves (grade ≥ 4), dont un cas de décès, imputés à l'association RT3D + boost BDD, ont été rapportés dans un essai ; une augmentation de la toxicité digestive tardive a également été observée dans le bras RTE + boost BDD dans deux études comparatives observationnelles impliquant majoritairement la RCMI.

¹ Haute Autorité de Santé - Curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate – Note de cadrage.

Les résultats portant sur l'évaluation de **l'impact sur la qualité de vie** des patients étaient très peu documentés, limitant de ce fait leurs interprétations.

L'ensemble des résultats des deux ECRs et des cinq études comparatives observationnelles (non randomisées) sont à interpréter avec réserve en raison **d'importantes limites méthodologiques** remettant en question leur validité. En effet, les deux ECRs sont associés à un risque de biais élevé, principalement lié à la présence de données de censure en proportion élevée et de causes inconnues ; les études observationnelles présentent, quant à elles, un risque de biais élevé à très élevé, lié principalement au manque de comparabilité entre les deux bras de traitements.

Concernant l'applicabilité des résultats, ceux-ci ne sont pas représentatifs des recommandations et de la pratique actuelle au regard i) de l'hétérogénéité des populations étudiées qui ne représentent que partiellement la population cible de cette évaluation (en raison de l'évolution des systèmes de classification des groupes à risque du CaP au cours du temps), ii) des conditions de réalisation technique (dose, schéma de fractionnement, champs d'irradiation, traitement de déprivation androgénique) et iii) de l'absence d'utilisation dans les études des nouvelles techniques et technologies (e.g. imagerie multimodale, logiciel informatique) permettant de définir le schéma de planification de la radiothérapie externe (e.g. définitions des volumes cibles et organes à risque, dosimétrie).

Conclusion

Au regard des limites méthodologiques et du manque d'applicabilité des études identifiées dans cette revue systématique, la HAS ne peut statuer sur la balance bénéfice/risque (efficacité, sécurité, qualité de vie) de l'utilisation du boost de curiethérapie à HDD ou à BDD associé à une RTE chez des patients atteints d'un CaP localisé à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence.

Opinions externes

Les experts professionnels sollicités ainsi que les parties prenantes (i.e. organismes professionnels, associations de patients) et les institutions publiques de santé sont majoritairement en accord avec l'analyse développée dans ce rapport d'évaluation ainsi que ses conclusions.

Perspectives

La HAS encourage la réalisation d'études prospectives comparatives (randomisées ou observationnelles) impliquant la technique de RTE recommandée, avec des critères de jugement oncologiques validés et des résultats stratifiés en fonction des groupes à risque représentatifs de la population cible (risque intermédiaire défavorable et risque élevé de récurrence).

1. Contexte

Le Conseil national professionnel d'oncologie a demandé à la HAS d'évaluer l'utilisation de la curiethérapie interstitielle en complément (boost) d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer de la prostate (CaP) de stade localisé en vue d'apprécier le bienfondé de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme, avec 59 885 nouveaux cas diagnostiqués en France métropolitaine en 2018² (âge médian au diagnostic : 64 ans) et 9 200 décès recensés en 2021 (âge médian de 83 ans) ; près de 78 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus (1, 2). Les CaPs sont généralement considérés comme étant de bon pronostic (survie nette³ standardisée à 93 % et survie observée⁴ à 81 % à 5 ans) (3) ; ce dernier est cependant variable et dépend du stade clinique au diagnostic (cancer localisé, localement avancé, ou métastatique) et de son degré d'agressivité. La présente évaluation porte sur le CaP de stade localisé.

1.1. Le cancer localisé de la prostate

1.1.1. Classification en groupe pronostique

Un CaP est dit localisé lorsqu'il est confiné à la prostate et qu'il n'atteint pas les vésicules séminales ou d'autres organes. Il correspond alors à un stade précoce de la tumeur correspondant au stade clinique T1 à T2 du système de classification internationale TNM (Tumeur primitive ; Node : ganglions lymphatiques voisins ; Métastases) (Annexe 1, Tableau 12). Les cancers localisés représenteraient 80 % des CaPs identifiés (3).

Les CaPs localisés sont catégorisés en groupes pronostiques en fonction du risque de progression ou de récurrence du cancer après un traitement. Parmi les différents systèmes de classification existants⁵ (4) le plus répandu est la **classification de D'Amico** (Annexe 2), qui combine trois facteurs pronostiques recherchés au moment du bilan diagnostique :

1. **le stade clinique TNM** correspondant au degré d'extension de la tumeur ;
2. **le grade histologique ISUP⁶** (score de Gleason) (Annexe 1 - Tableau 13) déterminé par l'analyse anatomopathologique des biopsies ou de la pièce de prostatectomie ; il renseigne le degré d'agressivité des cellules cancéreuses ;
3. **et le taux sanguin de PSA** (antigène spécifique de la prostate) qui est une protéine sécrétée exclusivement par la prostate dans le sang ; son élévation par rapport aux valeurs normales est en faveur d'un trouble prostatique non spécifique⁷ de la pathologie cancéreuse.

On distingue ainsi trois groupes de patients à risque de récurrence faible, intermédiaire et élevé (Tableau 14, Annexe 2) ; en raison de son importante hétérogénéité clinique, le groupe à risque intermédiaire

² Dernières données épidémiologiques disponibles au moment de la réalisation de ce rapport d'évaluation.

³ Elle correspond à la survie que l'on observerait dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié.

⁴ Elle correspond à la proportion de patients encore vivants à un temps donné t après le diagnostic toutes causes de décès confondues.

⁵ Les différences entre les systèmes de classification représentent un potentiel facteur d'hétérogénéité à prendre en compte lors de la comparaison des études sélectionnées pour l'évaluation.

⁶ *International Society of Urological Pathology*.

⁷ Une élévation du taux sanguin de PSA peut faire suspecter une augmentation du volume de la prostate (i.e. hypertrophie bénigne), une prostatite aiguë (e.g. à la suite d'une infection bactérienne), ou un cancer de la prostate.

est lui-même subdivisé en sous-groupes favorable et défavorable (Tableau 15, Annexe 2) (5-9). En effet, les patients appartenant au sous-groupe favorable (un seul FRI⁸, ISUP 2 et < 50 % de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à faible risque de récurrence (i.e. hors champs d'évaluation), alors que les patients appartenant au sous-groupe défavorable (> 1 FRI⁸ et/ou ISUP 3 et/ou ≥ 50 % de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à risque élevé de récurrence.

Ces groupes pronostiques permettent d'orienter les cliniciens vers le choix thérapeutique le plus approprié au degré d'évolution et de sévérité de la maladie.

1.1.2. Prise en charge thérapeutique

Les modalités de prise en charge thérapeutique sont adaptées à chaque patient et sont discutées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire⁹ (RCP). La stratégie thérapeutique tient ainsi compte du stade clinique de la maladie, de l'âge et de l'état général du patient ainsi que de son avis et de ses préférences suite aux informations qui lui sont données sur les bénéfices et les risques propres à chaque traitement possible.

La surveillance active¹⁰ et **le traitement à visée curative**¹¹ représentent les deux schémas de prise en charge pouvant être proposés aux patients atteints d'un CaP localisé. Les traitements à visée curative peuvent le plus souvent impliquer, seuls ou en association : une prostatectomie totale (PT), **une radiothérapie externe (RTE)**, **une curiethérapie** et une hormonothérapie¹².

1.2. La radiothérapie du CaP localisé

La radiothérapie est un traitement locorégional qui vise à stériliser la tumeur et ses extensions microscopiques tout en limitant au maximum l'irradiation des tissus sains environnants (i.e. vessie, rectum).

Deux types de radiothérapie sont utilisés pour le traitement du CaP localisé :

- **la radiothérapie externe (RTE)** dont les rayons émis par un accélérateur linéaire de particules situé à proximité du patient traversent la peau pour atteindre la zone à traiter ;
- **la curiethérapie** qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur.

1.2.1. La radiothérapie externe (RTE)

La radiothérapie externe représente l'une des principales options de traitement à visée curative du CaP localisé quel que soit le groupe pronostique auquel appartient le patient (i.e. risque faible, intermédiaire et élevé).

Avant le début du traitement, l'oncologue radiothérapeute réalise la prescription technique de la radiothérapie (ou planification de radiothérapie) où sont notamment définis les volumes cibles anatomocliniques et la dose d'irradiation.

⁸ FRI = facteur définissant le CaP de risque intermédiaire selon la classification de D'Amico.

⁹ Réunissant au moins trois médecins de spécialités médicales différentes (i.e. urologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, anatomopathologiste...).

¹⁰ La surveillance active a pour but de retarder voire d'éviter le traitement à visée curative et, par conséquent, les inconvénients et effets secondaires qui y sont associés. Elle peut être proposée aux patients présentant un CaP à faible risque, peu agressif. Elle implique un suivi régulier (taux de PSA, toucher rectal voire biopsies).

¹¹ Le traitement curatif a pour objectif d'obtenir la guérison définitive du patient.

¹² L'hormonothérapie n'est pas indiquée chez les CaPs à risque faible et à risque intermédiaire favorable.

Volume cible anatomoclinique (ou champs d'irradiation)

Selon la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (10), le volume d'irradiation (ou champs d'irradiation) dépend du groupe pronostique auquel appartient le patient ; il comprend ainsi :

- la prostate seule pour les CaPs localisés de faible risque ;
- la prostate et une partie ou la totalité des vésicules séminales en fonction de leur risque d'envahissement pour les CaPs localisés de risque intermédiaire ;
- la prostate et la totalité des vésicules séminales pour les CaPs localisés de risque élevé.

L'indication d'irradiation des aires ganglionnaires reste controversée en l'absence d'études ayant apporté la preuve de son bénéfice (8, 10).

Après avoir délinéé le volume cible anatomoclinique et les organes à risque (OAR), l'oncologue radiothérapeute définit et prescrit la dose totale d'irradiation et les contraintes de dose¹³ pour chaque volume respectivement. Le physicien médical veille à ce que l'administration du traitement soit réalisée de manière précise et appropriée en tenant compte des spécifications physiques de la technique utilisée.

Doses d'irradiations et fractionnement

Le schéma d'irradiation est caractérisé par : *i) la dose totale* délivrée (en gray - Gy), *ii) le fractionnement*, qui correspond au nombre de fractions (ou séances) de radiothérapie, *iii) la dose par fraction* en Gy et *iv) l'étalement* (en jours) correspondant à l'intervalle de temps entre le premier et le dernier jour du traitement.

Un fractionnement standard ou RTE normo-fractionnée correspond à une dose par fraction de 2 Gy, réalisée cinq fois par semaine. Le schéma d'irradiation de la prostate actuellement recommandé par la SFRO et le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie correspond à un fractionnement standard (i.e. 2 Gy par fraction) de 74 à 80 Gy délivré en 37 à 40 fractions avec un étalement de 7 à 8 semaines ; pour les vésicules séminales, le schéma recommandé est de 46 à 50 Gy en 23 à 25 fractions (8, 10).

Selon la SFRO (10), les schémas hypofractionnés (i.e. dose par fraction > 2 Gy) sont devenus des standards thérapeutiques et peuvent être proposés dans un volume limité à la prostate et éventuellement à la base des vésicules séminales ; ces schémas impliquant impérativement une technique de RCMI avec guidage par l'image quotidien.

Technique de RTE

Selon la SFRO et l'AFU (8, 10), la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image est la technique de référence de RTE recommandée pour l'irradiation du CaP, quel que soit le groupe à risque. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle en 3D (RT3D) guidée par l'image reste acceptable uniquement en cas d'irradiation prostatique seule (i.e. CaP localisé de faible risque) si la dose totale n'excède pas 74 Gy (10).

Traitement associé à la RTE : l'hormonothérapie (i.e. suppression androgénique - ADT)

Une hormonothérapie¹⁴ est recommandée en association à la RTE chez les patients atteints d'un cancer à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence. Elle doit être de courte durée (4 à 6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire défavorable et de longue durée (18 mois à 36 mois) pour ceux à risque élevé (8, 10).

¹³ Ce sont les doses d'irradiation maximales à ne pas dépasser au niveau des organes ou volumes à risque sachant que l'objectif est que la dose délivrée aux OARs soit la plus basse possible.

¹⁴ L'hormonothérapie n'est pas indiquée chez les groupes à risque faible et à risque intermédiaire de sous-groupe favorable.

1.2.2. La curiethérapie interstitielle

La curiethérapie (« brachytherapy ») interstitielle consiste à introduire des sources radioactives sous forme de sources scellées (ou grains radioactifs¹⁵) dans le tissu cancéreux à traiter, au moyen de cathéters.

Il existe deux techniques de curiethérapie pour le traitement des CaPs :

- **la curiethérapie à bas débit de dose (BDD)** : également appelée curiethérapie à implant permanent, elle consiste à implanter de manière définitive des grains d'iode 125 émettant graduellement des radiations au fil des mois ; la curiethérapie à BDD est ainsi réalisée en une seule séance ;
- **la curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD)** : les débits de dose sont supérieurs à 12 Gy/h ; elle consiste à introduire temporairement une source radioactive d'activité élevée (Iridium 192 le plus souvent ou Cobalt 60) à l'intérieur de la prostate par l'intermédiaire d'aiguilles vectrices insérées à diverses positions par voie trans-périnéale sous contrôle échographique endorectale et sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Une sonde urinaire est mise en place au préalable afin d'optimiser la visualisation de l'urètre. Les aiguilles vectrices sont connectées à un projecteur de source radioactive piloté par ordinateur qui permet le déplacement de la source radioactive à travers le cathéter jusqu'à l'emplacement de la tumeur. La source se déplace ainsi automatiquement dans chaque aiguille selon la programmation issue de la dosimétrie¹⁶. Contrairement à la curiethérapie à BDD conduite en une seule séance, la curiethérapie à HDD peut nécessiter une ou plusieurs séances pour obtenir la dose cible ; les aiguilles vectrices sont retirées à la fin de chaque séance et le patient reste généralement hospitalisé (en chambre conventionnelle, non radio-protégée) pendant 24 à 48 heures afin de s'assurer de la bonne reprise de sa fonction urinaire (miction non-hémorragique, absence de syndrome obstructif).

1.3. Curithérapie interstitielle utilisée en association d'une RTE – Acte à évaluer

1.3.1. Recommandations françaises (AFU et SFRO)

➔ Indications

Selon les **recommandations françaises** du comité de cancérologie de l'AFU (8) et de la SFRO (10, 11), la RTE associée à un **boost de curiethérapie à HDD ou à BDD** représente une option de traitement pour les patients atteints d'un CaP localisé à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence (Figure 1).

Chez les patients à risque élevé, l'AFU et la SFRO recommandent de maintenir¹⁷ l'association d'une hormonothérapie à la RTE en condition de boost de curiethérapie, bien que ses modalités d'utilisation (i.e. moment d'utilisation et durée optimale) restent indéterminées. Il n'existe pas de positionnement précis concernant l'association d'une hormonothérapie à la RTE en condition de boost de curiethérapie chez les CaPs à risque intermédiaire défavorable (8, 10, 11).

¹⁵ Le radionucléide est encapsulé dans une gaine métallique constituant ainsi un grain radioactif mesurant environ 4,5 mm de long avec un diamètre d'environ 0,8 mm.

¹⁶ Cette dernière est réalisée en temps réel après l'acquisition des données anatomiques (prostate, urètre, rectum) obtenues i) soit par échographie endorectale en cas d'irradiation peropératoire (réalisée lorsque le patient est endormi dans un bunker où se trouve le projecteur de source radioactive), ii) soit par scannographie et/ou IRM en cas d'irradiation postopératoire (réalisée lorsque le patient est endormi dans un bloc opératoire général. Une fois mises en place sous anesthésie, les aiguilles vectrices sont bloquées dans la plaque périnéale puis le patient est transféré en position allongée en salle de réveil puis au scanner ou à l'IRM.)

¹⁷ Chez les patients à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence, une hormonothérapie est recommandée en association à la RTE ; elle doit être de courte durée (4 à 6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire défavorable et de longue durée (18 mois à 36 mois) pour ceux à risque élevé.

➔ Contre-indications

Selon la SFRO 2021 (11), les contre-indications de la curiethérapie prostatique comprennent : a) la présence d'une comorbidité contre-indiquant la réalisation d'une anesthésie et/ou le maintien prolongé en position de lithotomie, b) un volume prostatique¹⁸ > 60 cm³, c) des troubles de la fonction urinaire avec un score IPSS¹⁹ > 15, d) des antécédents de résection trans-urétrale de la prostate datant de moins de 6 mois.

Il est à noter quelques différences entre les sociétés savantes nationales et internationales en ce qui concerne la population cible et les contre-indications au traitement. Une synthèse de l'ensemble de ces éléments est présentée en Annexe 3.

1.3.2. Données de pratique en France

Selon le demandeur, le nombre de boosts en curiethérapie pratiqué en France est difficile à estimer. D'après une enquête nationale²⁰ réalisée entre avril et juin 2018 par le groupe de curiethérapie de la SFRO, 40 centres de radiothérapie sur 178 pratiquent la curiethérapie dans le cadre de la prise en charge du CaP : 29 (74 %) pratiquent uniquement la curiethérapie par implants d'iode 125 (BDD), trois (8 %) pratiquent uniquement la curiethérapie à HDD et huit (21 %) pratiquent les deux techniques. Durant l'année 2017, l'activité moyenne du boost de curiethérapie était de 33 procédures *via* une curiethérapie à HDD et cinq procédures *via* une curiethérapie à BDD.

1.3.3. Objectif thérapeutique de l'acte à évaluer

Comme tout traitement curatif des formes localisées du CaP, l'enjeu de l'acte à évaluer est d'optimiser l'efficacité oncologique, tout en préservant l'état général et la qualité de vie du patient (notamment en assurant un bon maintien des fonctions digestive, urinaire et sexuelle). Selon le demandeur, le boost de curiethérapie permettrait d'augmenter la dose d'irradiation délivrée à la tumeur de manière plus ciblée, ce qui réduirait le risque de toxicité pour les tissus sains environnants (i.e. vessie, rectum).

Si dans le passé les doses totales d'irradiation étaient limitées entre 65 et 70 Gy, l'évolution des techniques de planification (e.g. imagerie multimodale, logiciel informatique) et de radiothérapie externe, d'abord devenue conformationnelle (RT3D) puis suivie de l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité²¹ (RCMI) guidée par l'image²², permettent désormais de délivrer des doses d'irradiation plus élevées, supérieures à 74 Gy ; cela correspond à l'escalade de dose. En effet, en plus de faire correspondre (conformer) la forme du faisceau d'irradiation au volume à traiter *via* l'utilisation d'images en 3D, la RCMI donne la possibilité de faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter le plus précisément au volume à traiter. Comparativement à la RT3D, cette technique permet, à dose totale équivalente, d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter la toxicité.

¹⁸ Au-delà de 60 cm³, il existe un risque de difficulté voire d'impossibilité à réaliser une implantation de bonne qualité du fait de l'interférence de l'arc pubien.

¹⁹ IPSS = *International Prostate Symptom Score*.

²⁰ Enquête réalisée *via* un questionnaire en ligne en France métropolitaine et outre-mer ; les résultats de cette enquête ont été transmis par le demandeur lors de sa demande d'évaluation à la HAS du boost de curiethérapie à HDD ; nous ne disposons pas de données plus récentes.

²¹ En anglais : *Intensity modulated radiation therapy* (IMRT).

²² Le guidage par l'image ou, en anglais, *Image-guided radiation therapy* (IGRT) ; un dispositif radiologique est intégré à l'accélérateur de particules, ce qui permet de contrôler la position exacte de la zone à traiter d'une séance à l'autre.

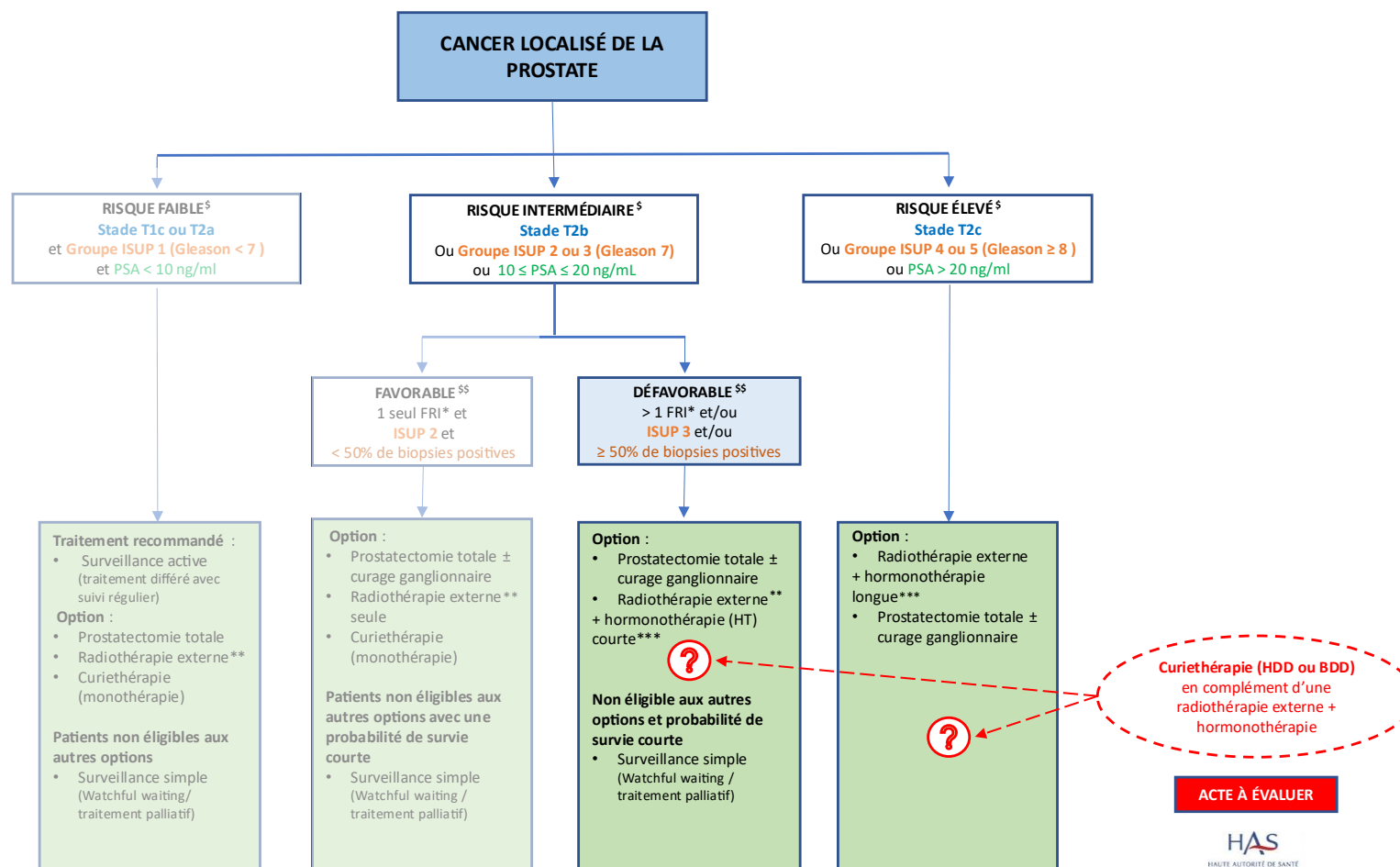
Selon le demandeur, l'utilisation de la curiethérapie à HDD ou à BDD en association²³ (boost) avec la RTE représenterait une autre stratégie de traitement utilisée dans le but d'augmenter la dose délivrée à la prostate sans augmenter la toxicité.

Cette évaluation vise ainsi à identifier les études prospectives randomisées ayant démontré que l'association d'un boost de curiethérapie à la RTE pourrait apporter un bénéfice en matière d'efficacité, de sécurité et de qualité de vie pour le patient.

Cette évaluation n'a pas pour objectif de comparer les deux options thérapeutiques (prostatectomie et RTE) actuellement recommandées par l'AFU (8) (cf. Figure 1) ; la hiérarchisation de différentes alternatives thérapeutiques relève en effet d'une méthode de recommandations professionnelles et non de celle d'une évaluation d'acte professionnel.

²³ L'utilisation de la curiethérapie HDD ou BDD en monothérapie n'est pas envisagée pour ces stades trop avancés de la pathologie ; la curiethérapie à BDD dispose d'un code CCAM (JGNL001) correspondant à une utilisation en monothérapie chez les patients atteints d'un CaP localisé de pronostic favorable (i.e. groupe à risque faible et à risque intermédiaire faible avec PSA ≤ 15 ng/ml, Gleason ≤ 7, stade clinique ≤ T2).

Place du boost par curiethérapie dans la stratégie de prise en charge selon les recommandations (grade fort) de l'AFU



§ : Selon la classification de D'Amico; §§ : Selon la définition du National Comprehensive Cancer Network (NCCN); *FRI : facteur de risque intermédiaire ;
 ** Radiothérapie : 74 à 80 Gy en normofractionné ou 60 Gy en 20 séances; *** Hormonothérapie : courte = 6 mois; longue = entre 18 et 36 mois;

Figure 1. Place du boost de curiethérapie dans la stratégie de prise en charge selon les recommandations (grade fort) de l'AFU (8)

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1. Périmètre général d'évaluation

2.1.1. Demande d'évaluation

Le Conseil national professionnel d'oncologie a demandé à la HAS d'évaluer l'utilisation de la curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD) en complément (boost) d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer de la prostate (CaP) au stade localisé en vue d'apprécier le bienfondé de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Au vu des recommandations de l'AFU et de la SFRO (8, 10) portant aussi bien sur la réalisation du boost par curiethérapie à HDD que par curiethérapie à BDD, la HAS a proposé **d'étendre le périmètre d'évaluation au boost par curiethérapie à BDD** ; cette proposition a été acceptée par les parties prenantes (professionnels, associations de patients et institution publique) consultées lors de la phase de relecture du protocole d'évaluation (note de cadrage²⁴) de ce rapport, puis validée par le Collège de la HAS.

2.1.2. Objectifs et questions d'évaluation

Ce rapport d'évaluation présente trois objectifs :

- ➔ **Objectif médical** : évaluer l'**efficacité**, la **sécurité** et l'impact sur la **qualité de vie du patient** de la curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante²⁵) pour le traitement de première ligne²⁶ du CaP localisé à **risque intermédiaire défavorable** et à **risque élevé** de récurrence par rapport à l'utilisation de la RTE seule (associée à une hormonothérapie adjuvante).
- ➔ **Objectif organisationnel** : en cas de **balance bénéfique/risque favorable**, évaluer l'**impact organisationnel** de la curiethérapie à HDD ou à BDD en complément d'une RTE sur le processus de soins à l'échelle i) du patient, ii) des différents professionnels impliqués dans sa mise en œuvre et iii) de la collectivité.
- ➔ **Objectif assurantiel** : apprécier le bien-fondé de l'inscription de la curiethérapie à HDD ou à BDD en complément d'une RTE pour le traitement du CaP localisé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L161-37 et L162-1-7 du Code de la sécurité sociale).

Six questions d'évaluation se dégagent de ces trois objectifs :

- **Q1** / Quelle est l'**efficacité** du traitement de première ligne, par curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante), vis-à-vis de la RTE seule (associée à une hormonothérapie adjuvante), selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence (classification de D'Amico) auquel appartient le patient ?

²⁴ Haute Autorité de Santé - Curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate – Note de cadrage.

²⁵ Pour rappel, l'AFU et la SFRO recommandent de maintenir l'association d'une hormonothérapie à la RTE en condition de boost de curiethérapie chez les CaPs à risque élevé de récurrence, mais il n'existe aucun positionnement concernant les CaPs à risque intermédiaire défavorable.

²⁶ Conformément à la demande du CNP d'oncologie, l'évaluation porte sur le traitement de première ligne et ne concerne pas les traitements de rattrapage mis en place dans un contexte de récurrence du cancer après un premier traitement par prostatectomie ou par radiothérapie externe.

- **Q2 /** Quel est le **profil d'effets indésirables** du traitement de première ligne par curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante), par rapport à l'utilisation de la RTE seule (associée à une hormonothérapie adjuvante) selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence auquel appartient le patient ?
- **Q3 /** Quel est l'**impact sur la qualité de vie du patient** du traitement de première ligne, par curiethérapie à HDD ou à BDD utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante), par rapport à l'utilisation de la RTE seule (associée à une hormonothérapie adjuvante) selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence auquel appartient le patient ?

En cas de balance bénéfice/risque favorable :

- **Q4 /** Quelles sont les **conditions de réalisation optimales** du boost de curiethérapie à HDD ou à BDD selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence auquel appartient le patient ?
- **Q5 /** Quels sont les **aspects et impacts organisationnels** de l'acte à évaluer à l'échelle *i)* **du patient** (e.g. délai d'accès aux soins, modification du nombre de recours aux soins, qualité de vie, mesure de radioprotection), *ii)* **des professionnels impliqués dans sa mise en œuvre** (e.g. équipements, mesures préventives de radioprotection, coordination des soins, formation), *iii)* **et de la collectivité** (e.g. accès aux soins et sécurité sanitaire) ?
- **Q6 /** Quelles sont les **préférences** et les **attentes des patients** ?

2.2. Méthode générale d'évaluation

Ce rapport a été conduit selon la méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS qui consiste en :

- **1/ une recherche systématique et analyse critique de la littérature médicale** identifiée et sélectionnée selon les critères définis dans le protocole d'évaluation ;
- **2/ un recueil de l'opinion argumentée des experts professionnels** concernés par le sujet ;
- **3/ une relecture** du document par les représentants d'**organismes professionnels** et les **associations de patients et d'usagers** concernés par le sujet (interrogés au titre de parties prenantes), et les **institutions publiques**.

Processus de validation

Le rapport d'évaluation technologique ainsi produit sera **examiné par le Collège de la HAS** qui rendra un avis sur le bien-fondé du remboursement de l'acte par l'Assurance maladie.

2.2.1. Recherche bibliographique systématique

Une revue systématique a été conduite sans limite de date initiale et jusqu'à mars 2025, selon le standard international PRISMA (12). Les modalités de cette recherche documentaire sont détaillées en Annexe 4.

2.2.2. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation

Évaluation de la balance bénéfice/risque (Q1, Q2 et Q3)

Les critères de sélection communs (i.e. population cible, intervention, comparateur, type de publication) et spécifiques (i.e. critères d'évaluation) à l'évaluation de l'efficacité (Q1), de la sécurité (Q2) et de la qualité de vie (Q3) sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation des questions Q1, Q2 et Q3

Critères communs aux questions Q1, Q2 et Q3	
Population cible	Patients présentant un cancer localisé de la prostate, selon la classification de D'Amico : – a / CaP à risque intermédiaire défavorable de récurrence ; – b / CaP à risque élevé de récurrence.
Intervention à évaluer	Curiethérapie à HDD ou à BDD en complément d'une radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité ²⁷ (RCMI) guidée par l'image : – a/ avec ou sans hormonothérapie adjuvante (CaPs à risque intermédiaire défavorable) ; – b/ avec hormonothérapie adjuvante (CaPs à risque élevé).
Comparateur	Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image ²⁷ : – a/ avec une hormonothérapie adjuvante de courte durée (6 mois) (CaPs à risque intermédiaire défavorable) ; – b/ avec une hormonothérapie adjuvante de longue durée (12 à 18 mois) (CaPs à risque élevé).
Type de publication	Essais cliniques contrôlés randomisés ou méta-analyses actualisées ayant sélectionné ce type d'essais
Critères spécifiques à chaque question d'évaluation	
Critères d'évaluation de l'efficacité (Q1) (cf. Annexe 5)	Critère principal : – Survie globale (SG) à 10 ans ou plus. Critère de substitution en cas d'absence de données de SG : – Survie sans métastase (SSM). Critère secondaire : – Survie sans récurrence biochimique (SSRB) (défini par le PSA nadir + 2 ng/ml selon l'AFU).
Critères d'évaluation de la sécurité (Q2)	Effets indésirables ²⁸ (i.e. nature, fréquence et gravité) : – aigus (délais d'apparition entre 0 et 6 mois) ; – subaigus (entre 6 et 12 mois) ; – tardifs (après 12 mois).
Critères d'évaluation de la qualité de vie (Q3)	Qualité de vie évaluée <i>via Patient-reported outcomes</i> (PROs)

➔ Le critère principal d'évaluation de l'efficacité du traitement est la survie globale (SG) à 10 ans ou plus :

Pour rappel, la cause de décès des patients atteints d'un CaP étant rarement liée à leur cancer dans les 5 ans qui suivent son diagnostic, un suivi minimal de 10 ans est requis dans les essais comparatifs afin de pouvoir démontrer une amélioration de la survie par la thérapeutique évaluée (cf. Annexe 5).

NB : La survie spécifique au cancer (temps entre la randomisation ou le début du traitement jusqu'au décès lié au cancer étudié) est un critère pertinent mais il reste rarement utilisé en raison de la difficulté à identifier la cause spécifique du décès. Par ailleurs, ce critère d'évaluation est souvent de nature composite, d'où la difficulté de le définir (13).

➔ La survie sans métastase (SSM) représente un critère de substitution valide en cas d'absence de données sur la SG :

²⁷ Technique de RTE recommandée par la SFRO et par l'AFU ; code CCAM ZZNL051 : séance d'irradiation externe par machine dédiée produisant des photons avec modulation d'intensité et contrôle de la position de la cible par imagerie (IGRT).

²⁸ <https://www.irs-n.fr/FR/radiotherapie-effets-secondaires-risques>

En effet, plusieurs études récentes, dont une étude de l'ICECap *working group* (14-17), ont conclu que les critères d'évaluation intermédiaires basés sur l'échec biochimique, tout comme les critères intermédiaires de récurrence locale, ne peuvent être utilisés comme des critères d'évaluation de substitution de la SG dans les essais cliniques. D'après ces mêmes études (14-17), la survie sans métastases (suivi moyen de 9 ans) est le seul critère de substitution valide de la SG chez les hommes traités par chirurgie ou radiothérapie pour un CaP localisé (cf. Annexe 5).

➔ Le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité est la survie sans récurrence biochimique (SSRB) :

La SSRB n'est pas un critère d'évaluation intermédiaire validé (cf. Annexe 5). En effet, la RB (définie par une augmentation du PSA de +2 ng/ml par rapport au nadir), n'est que le signe précurseur d'une possible récurrence du CaP et nécessite des investigations complémentaires par la réalisation de biopsies et/ou l'imagerie afin de pouvoir affirmer ou infirmer la récurrence du cancer. Par conséquent, la survenue d'une RB ne reflète pas à elle seule une inefficacité du traitement (18, 19).

Conditions de réalisation (Q4), impact organisationnel (Q5) et attentes et préférences des patients (Q6)

En cas de balance bénéfique/risque favorable, les questions relatives *i)* aux conditions de réalisation du boost de curiethérapie (Q4), *ii)* à l'impact organisationnel (Q5) et *iii)* aux préférences et attentes des patients (Q6) devront être traitées selon les critères de sélection bibliographique et d'évaluation résumés dans le Tableau 2 suivant :

Tableau 2. Critères de sélection bibliographique et d'évaluation des questions Q4, Q5 et Q6

En cas de balance bénéfique/risque favorable	
Population cible	Patients présentant un cancer localisé de la prostate, selon la classification de D'Amico : – a / patients à risque intermédiaire défavorable de récurrence ; – b / patients à risque élevé de récurrence.
Intervention à évaluer	Curieuthérapie à HDD ou à BDD en complément d'une RCMI guidée par l'image ²⁷ : – a/ avec ou sans hormonothérapie adjuvante (CaPs à risque intermédiaire défavorable) ; – b/ avec hormonothérapie adjuvante (CaPs à risque élevé).
Comparateur	Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image ²⁷ : – a/ avec hormonothérapie adjuvante de courte durée (6 mois) ; (CaPs à risque intermédiaire défavorable) ; – b/ avec hormonothérapie adjuvante de longue durée (12 à 18 mois) ; (CaPs à risque élevé).
Q4 / Quelles sont les conditions de réalisation optimales du boost en curiethérapie à HDD ou à BDD selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou élevé de récurrence auquel appartient le patient ?	
Critères à évaluer	– Indications (population cible) ; – Contre-indications ; – Règle d'implantation des aiguilles vectrices (nombre d'aiguilles, espacement, position par rapport aux organes à risque (OARs)) ; – Dose totale d'irradiation et dose par fraction ; – Règles dosimétriques : couverture du volume cible, dose/volume de tolérance utilisé pour les OARs ; – Chronologie de la curiethérapie (avant/après RTE, délai par rapport à la RTE) ; – Mode d'acquisition des données de l'imagerie de planification.
Type de publication	– Essais cliniques ou méta-analyses sélectionnés pour évaluer l'efficacité et la sécurité du boost par curiethérapie à HDD ou à BDD ; – Recommandations techniques issues d'organismes français ou européens.

Q5 / Quels sont les aspects et impacts organisationnels de l'acte à évaluer à l'échelle i) du patient, ii) des professionnels impliqués dans sa mise en œuvre, iii) et de la collectivité ?

Critères à évaluer	À l'échelle du patient : – Délai d'accès aux soins ; – Modification du rythme et de la durée du processus de soins (préparation, fréquence et durée des séances étalement du traitement (un implant vs nombre de séances de radiothérapie), suivi post-traitement...) ; – Mesures préventives à adopter en matière de radioprotection. À l'échelle des professionnels impliqués dans sa mise en œuvre : – Coordination des soins entre les différents professionnels réalisant l'acte ; – Qualification et formation des différents opérateurs intervenant dans la mise en œuvre et la réalisation de l'acte ; – Mesures préventives à adopter en matière de radioprotection. À l'échelle de la collectivité (i.e. ressources humaines et matérielles) : – Impact sur les inégalités sociales ou l'accessibilité aux soins ; – Impact en termes de sécurité sanitaire : gestion des risques et contrôle qualité en matière de radioprotection par la mise en place de mesures i) d'ordre administratif, ii) d'ordre technique (locaux, appareillage et sources radioactives, protection des personnes) et iii) d'ordre médical (médecine du travail et suivi du personnel).
Type de publication	– Tout type d'étude conduite en France, portant sur le volet organisationnel du boost de curiethérapie à HDD ou à BDD (e.g. enquête de pratique française) ; – Recommandations techniques issues d'organismes français ou européens ; – Réglementation sanitaire et de radioprotection en vigueur en France.

Q6 / Quelles sont les préférences et les attentes des patients ?

Critères à évaluer	– Préférences concernant le choix du traitement parmi les différentes options thérapeutiques proposées (e.g. motifs et fréquence de refus) ; – Attentes vis-à-vis des modalités et des conditions de réalisation (e.g. durée et fréquence des séances, nombre de déplacements, hospitalisation, suivi du traitement).
Type de publication	– Enquêtes françaises de pratique et/ou de « préférences patients » publiées ; – Sollicitations de patients émises auprès d'associations de patients ou d'organismes professionnels consultés durant l'évaluation.

2.2.3. Évaluation du risque de biais et de la qualité des essais

L'analyse de la validité méthodologique (risque de biais) de chaque essai inclus a été réalisée *via* la grille d'évaluation de la Cochrane ROB-2, spécifique à l'analyse des risques de biais des ECRs (20).

2.2.4. Recueil de position d'experts et parties prenantes

Des experts du sujet ont été sollicités *via* un questionnaire afin de recueillir leurs opinions argumentées sur l'analyse de la littérature et les conclusions qui en résultent (Tableau 3). La consultation des experts a été suivie par le recueil de l'opinion des parties prenantes (Tableau 3), des institutions publiques (Tableau 4) et des associations de patients²⁹ et usagers (Tableau 5) concernées par le sujet.

Conformément à la charte de déontologie de la HAS, les déclarations publiques d'intérêts des experts sollicités ont été analysées et validées par le comité de déontologie de la HAS en amont de leur participation à ce rapport d'évaluation. Leurs DPI sont consultables sur le site www.dpi.sante.gouv.fr.

²⁹ Aucun patient n'a répondu aux appels à candidature publiés.

Tableau 3. Liste des experts et parties prenantes consultés par questionnaire lors de l'évaluation

Experts ³⁰ consultés à titre individuel	Parties prenantes ³¹
Radiothérapeutes oncologues (n = 3)	Conseil national professionnel d'oncologie (CNPO)
Urologues (n = 3)	Conseil national professionnel d'urologie (CNPU)
Physiciens médicaux (n = 3)	Conseil national professionnel de physique médicale (CN2PM)
Radiologues (n = 3)	Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
Manipulateur en électroradiologie médicale (n = 1)	CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNP MEM)
Médecin anesthésiste (n = 1)	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO) ³¹
Médecin généraliste (n = 1)	Collège de la médecine générale (CMG)
	Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) ^{30,31}
	Association Française pour la Qualité des Soins en Radiothérapie (AFQSR)

Tableau 4. Institutions publiques consultées lors de l'évaluation

Institutions publiques
Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR)
Institut national du cancer (INCa)

Tableau 5. Associations de patients consultées lors de l'évaluation

Associations de patients ³²
Association de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate (APCLP) ³²
Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP)
Association de patients CerHom (Fin du canCER et début de l'HOMme) ³³
Ligue nationale contre le cancer ³²
Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ³²
Europa Uomo ³²

³⁰ Le Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) n'a pas proposé de liste d'experts considérant la thématique de cette évaluation hors de son champ d'expertise.

³¹ Le Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) et le conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO) n'ont pas répondu aux sollicitations de la HAS pour la relecture de ce rapport d'évaluation.

³² L'APCLP, la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'association de patients européenne Europa Uomo (regroupant 29 associations sur les cancers de l'homme dont le CaP) n'ont pas répondu aux sollicitations de la HAS pour la relecture de ce rapport d'évaluation.

³³ L'association CerHom n'a pas souhaité participer à la relecture de ce rapport d'évaluation estimant que ce sujet était particulièrement technique et qu'il ne relevait pas directement de leur champ d'expertise.

2.2.5. Processus de validation

Les faits analysés et opinions recueillies durant cette évaluation ont été réunis dans ce rapport. Celui-ci sera examiné par le Collège de la HAS qui rendra un avis sur le bien-fondé du remboursement de cet acte par l'Assurance maladie.

3. Évaluation de la balance bénéfice/risque

3.1. Résultats de la recherche systématique bibliographique

À l'issue du processus de sélection bibliographique, aucune méta-analyse et aucun ECR correspondant aux critères de sélection bibliographique définis dans le protocole d'évaluation n'ont été identifiés parmi 1 732 publications examinées.

Ces critères de sélection prévoyaient notamment la sélection d'ECRs où la technique de RTE utilisée était la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) conformément aux dernières recommandations en vigueur de la SFRO (10) et de l'AFU (8). Devant l'absence de ce type d'essai, il a été décidé d'élargir la sélection aux essais impliquant la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D), bien que l'applicabilité de leurs résultats soit diminuée ; les ECRs impliquant la technique de radiothérapie bi-dimensionnelle (RT2D) n'ont cependant pas été inclus dans l'analyse, cette technique étant désormais obsolète.

Après application de cet amendement apporté au protocole d'évaluation, **deux ECRs³⁴** ont été sélectionnés **pour l'évaluation de l'efficacité (Q1), de la sécurité (Q2) et de la qualité de vie des patients (Q3)**. Il s'agit de l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27) portant sur l'utilisation du boost de curiethérapie à HDD *versus* RT3D et de l'ECR ASCENDE-RT³⁵ (28-31) comparant l'utilisation du boost de curiethérapie à BDD *versus* l'utilisation d'une RT3D en escalade de dose (ED-RT3D), c'est-à-dire avec une dose totale d'irradiation supérieure à 74 Gy.

Il est à noter que les recommandations de l'AFU (8) et de la SFRO (10) portant sur l'utilisation du boost de curiethérapie associé à la RTE font référence à ces deux ECRs.

L'étude d'Hoskin *et al.* a fait l'objet de quatre publications :

- les résultats comparatifs portant sur l'efficacité (i.e. SG, SSM et SSRB) et la sécurité (toxicité aigüe et tardive) du traitement ont été publiés dans trois articles en 2007 (24), 2012 (25) et 2021 (26) ;
- les données portant sur la qualité de vie ont été publiées en 2013 (27).

L'étude ASCENDE-RT a également fait l'objet de quatre publications :

- les résultats comparatifs portant sur l'efficacité (i.e. SG, SSM et SSRB) du traitement ont été publiés par Morris *et al.* en 2017 (28), puis par Oh *et al.* en 2023 (29) ;
- l'évaluation de la sécurité (toxicité aigüe et tardive) et de la qualité de vie ont chacune fait l'objet d'une publication de Rodda *et al.* en 2017 (30, 31).

En raison du faible niveau d'applicabilité de ces deux ECRs au regard de la pratique et des recommandations actuelles, la recherche et la sélection bibliographiques ont ensuite été élargies aux études comparatives de type observationnel (i.e. études non randomisées), correspondant aux critères de sélection (cf. section 2.2) et impliquant notamment la technique de RCMI guidée par l'image. Cette recherche bibliographique a permis d'identifier cinq études observationnelles comparatives (32-38) évaluant l'utilisation d'un boost de curiethérapie (BDD ou HDD) associé à une RTE *versus* RTE seule et impliquant la technique de RCMI (cf. section 3.9).

Le processus de sélection bibliographique est résumé dans la Figure 2 ci-dessous et les motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso* sont listées en Annexe 6.

³⁴ La méta-analyse réalisée par l'équipe française de Kee *et al.* (21) n'a pas été sélectionnée étant donné qu'elle portait sur les résultats intermédiaires de ces deux ECRs et qu'elle incluait également l'ECR de Sathya *et al.* 2005 (22) et Dayes *et al.* 2017 (23) utilisant une technique de RT2D.

³⁵ *Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy.*

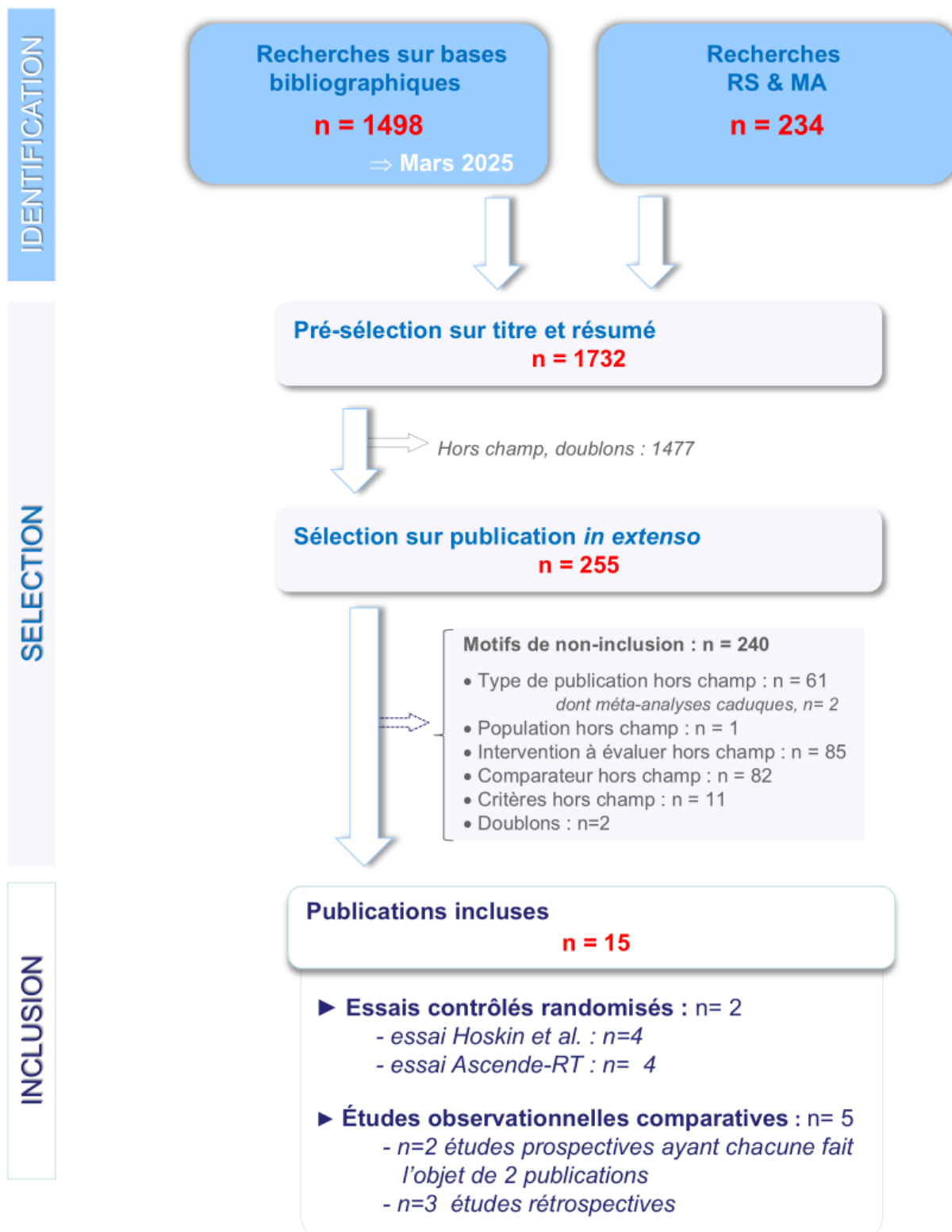


Figure 2. Recherche et sélection bibliographique

3.2. Méthode d'analyse des études sélectionnées

Un seul ECR ayant été identifié pour chacune des deux techniques de curiethérapie (HDD et BDD), la réalisation d'une méta-analyse n'a pas été faisable³⁶. Ce rapport fournit ainsi une analyse descriptive des deux ECRs (24-31) sélectionnés après amendement au protocole (technique RT3D), ainsi que des cinq études observationnelles (32-38) (cf. section 3.9).

3.3. Description des deux ECRs sélectionnés

3.3.1. Caractéristiques épidémiolo-cliniques des populations d'étude à l'inclusion

Les caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population d'étude des deux ECRs sélectionnés et analysés sont résumés dans le Tableau 6.

Les deux ECRs sélectionnés sont anciens, de faible effectif, et portent chacun sur une technique de curiethérapie différente :

- l'ECR canadien d'Hoskin *et al.* (24-27), portant sur l'utilisation du boost de curiethérapie à HDD, est un essai monocentrique ayant inclus 216 patients sur une période de 8 ans (de décembre 1997 à août 2005 ; date de fin de suivi non renseignée) ;
- l'ECR britannique ASCENDE-RT (28-31), portant sur l'utilisation du boost de curiethérapie à BDD, est un essai multicentrique (six centres / 29 investigateurs) ayant inclus 398 patients sur une période de 9 ans (de novembre 2002 à décembre 2011 ; fin de suivi des patients le 30/09/2014).

Données démographiques et facteurs pronostiques du CaP localisé

Dans les deux essais, l'âge des patients était équilibré entre les deux bras de traitement avec un âge médian de 70 ans pour l'essai d'Hoskin *et al.* (24-27) et un âge médian de 68 ans pour l'étude ASCENDE-RT (28-31). Concernant les facteurs pronostiques, aucun résultat de test comparatif n'a été renseigné dans l'étude d'Hoskin *et al.*, cependant la répartition des effectifs des différentes variables (i.e. stade TNM, Score Gleason, PSA, classification en groupe à risque) semblait équilibrée entre les deux bras de traitement. Pour l'étude ASCENDE-RT, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux bras de traitement.

La population d'étude des deux ECRs n'était que partiellement représentative de la population cible du boost de curiethérapie (i.e. CaP à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé selon les recommandations de l'AFU et de la SFRO). En effet, en raison de l'ancienneté des deux études, la distinction des patients en sous-groupes à risque intermédiaire favorable (i.e. hors champs d'évaluation) et défavorable (i.e. population cible) n'a pas été réalisée ; en outre, une faible proportion de sujets à faible risque ($\approx 7\%$ dans le bras boost et 2% dans le bras RTE seule) a été incluse dans l'essai d'Hoskin *et al.* (24-27) ; l'étude ASCENDE-RT (28-31) incluait uniquement des patients à risque intermédiaire et à risque élevé de récurrence.

Caractéristiques physiopathologiques de la population d'étude

Les données relatives aux éventuelles comorbidités des patients inclus n'ont pas été renseignées dans les deux essais.

³⁶ La réalisation d'une méta-analyse requiert un nombre minimum de trois études, de haut niveau de preuve et avec un faible niveau de risque de biais.

Suivi des patients

Dans l'étude d'Hoskin *et al.* (24-27), le temps de suivi médian des patients était plus court dans le bras boost HDD avec une médiane de suivi de 10 ans [8 mois et 16 ans] *versus* 11 ans [9 mois et 17 ans] dans le bras comparateur RTE seule ; cette différence, non testée statistiquement et non expliquée par les auteurs, remet en question la comparabilité des deux groupes de traitement.

Dans l'étude ASCENDE-RT, la médiane de suivi de l'ensemble des sujets était de 10 ans pour l'évaluation de l'efficacité (28, 29) et de 6,5 ans pour l'évaluation de la sécurité et de la qualité de vie (30, 31) ; les auteurs n'ont pas renseigné le temps de suivi médian ainsi que les valeurs de suivi minimale et maximale propres à chaque groupe de traitement, ce qui limite l'interprétation des résultats des données de survie.

3.3.2. Description de l'intervention thérapeutique et du bras comparateur

La technique de RTE utilisée était la RT3D pour les deux ECRs. Pour rappel, aucune étude impliquant la technique de RCMI (technique d'irradiation actuellement recommandée par l'AFU et la SFRO) n'a été identifiée par la revue systématique, et ces deux essais ont été inclus après amendement du protocole d'évaluation.

Etude d'Hoskin et al. – Boost de curiethérapie à HDD

Dans l'étude d'Hoskin *et al.* (24-27), le **champ d'irradiation par RT3D** couvrait la prostate et les vésicules séminales proximales avec une dose d'irradiation totale de 55 Gy en vingt fractions (2,75 Gy/fraction soit une BED³⁷ ($\alpha\beta:1,5$) = 155,8 Gy) pour le **bras comparateur**, et une dose de 35,75 Gy en treize fractions pour le **bras interventionnel**, à laquelle s'ajoute un boost de curiethérapie à HDD utilisant une source radioactive d'iridium 192 délivrant une dose complémentaire à la prostate de 17 Gy réalisée en deux fractions (8,5 Gy/24 h). Il convient de souligner que la RTE a été réalisée avec un schéma de dose hypofractionné (2,75 Gy/fraction) et que **la dose totale d'irradiation utilisée dans le bras comparateur était sous-optimale par rapport à la dose standard recommandée** (i.e. 74 à 80 Gy réalisée en 37 à 40 fractions avec un schéma normo-fractionné à 2 Gy/fraction soit une BED ($\alpha\beta:1,5$) comprise entre 172,6 et 186,6 Gy) (cf. section 1.2.1).

L'association de l'hormonothérapie ou ADT (traitement par suppression androgénique) à la radiothérapie concernait 76,4 % des patients, et la durée du traitement variait entre 3 et 36 mois en fonction du groupe à risque auquel appartenait le patient. Selon les auteurs, les conditions de traitement par ADT ont fluctué au cours de la période d'étude afin de se conformer aux avancées scientifiques. Ainsi, bien que la répartition des patients en fonction de l'association à l'ADT et de sa durée était bien équilibrée entre les deux bras de traitement (Tableau 6), cela constitue une hétérogénéité de pratique au fil du temps au sein de la population d'étude et une non-conformité de son utilisation au regard des recommandations³⁸ actuelles (8, 10, 11).

Etude ASCENDE-RT – Boost de curiethérapie à BDD

Pour l'essai ASCENDE-RT (28-31), le **champ d'irradiation par RT3D** couvrait l'ensemble du pelvis c'est-à-dire **la prostate, les vésicules séminales et les ganglions régionaux**³⁹ avec une dose d'irradiation totale de 46 Gy réalisée en 23 fractions (2 Gy/fraction) dans les deux bras de traitement. Pour

³⁷ La BED correspond à la dose biologique équivalente théoriquement reçue par le tissu irradié ; la formule du calcul d'équivalent de dose biologique est $BED = D * (1 + (d/\text{rapport } \alpha\beta))$ où D correspond à la dose totale d'irradiation, d à la dose par fraction et le rapport $\alpha\beta$ est un paramètre variable selon les tissus ($\alpha\beta = 1,5$ pour les tumeurs ; $\alpha\beta = 3$ pour les tissus sains).

³⁸ Pour rappel, chez les patients à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence, une hormonothérapie est recommandée en association à la RTE ; elle doit être de courte durée (4 à 6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire défavorable et de longue durée (18 mois à 36 mois) pour ceux à risque élevé.

³⁹ Pour rappel, l'extension du champ d'irradiation aux aires ganglionnaires reste controversée et n'est pas validée dans les recommandations actuelles (cf. section 1.2.1).

le **bras comparateur**, une **escalade de dose** a été réalisée en utilisant une irradiation complémentaire de la prostate *via* une RT3D de 32 Gy réalisée en seize fractions, soit une **dose d'irradiation totale** de 78 Gy en 39 fractions, ce **qui correspond au schéma conventionnel recommandé**. Concernant le **bras interventionnel**, l'escalade de dose a été effectuée en utilisant **un boost de curiethérapie à BDD** réalisée *via* l'implantation de **grains d'iode 125** fournissant une dose complémentaire de 115 Gy. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement **par ADT** d'une durée de 12 mois.

Dans l'étude d'Hoskin et al., la **dose d'irradiation du bras comparateur** était **sous-optimale** par rapport à la dose actuellement recommandée.

Dans l'étude ASCENDE-RT, la dose totale d'irradiation était conforme à la dose conventionnelle mais **l'extension du champ d'irradiation aux aires ganglionnaires** réalisée dans les deux bras de traitement est actuellement controversée et n'est pas validée dans les recommandations.

Tableau 6. Caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population d'étude à l'inclusion des deux ECRs

	HOSKIN <i>et al.</i> (24-27) Étude monocentrique – Canada		Essai ASCENDE-RT (28-31) Étude multicentrique (six centres / 29 investigateurs) – Royaume-Uni	
Période d'inclusion	Décembre 1997 à août 2005		Novembre 2002 à décembre 2011	
Effectif total	n = 216		n = 398	
Bras de traitement	RT3D seule	Boost HDD	DE-RT3D seule	Boost BDD
Nb patients (%)	106 (49)	110 (50,9)	200 (50)	198 (49,7)
Age (médiane)	70 [47-80]	70 [47-80]	69 [45-86]	67 [49-84]
Temps de suivi médian (ans)	11 [0,7-17,2]	10 [0,6-16,2]	10* [NR]	
Groupe à risque de récidence (%)				
Faible	6,6	1,8	0	0
Intermédiaire	40,6	43,6	31,5	29,8
Élevé	52,8	54,5	68,5	70,2
PSA (µg/ml) (%)				
< 10	34	32	47,0	49,0
10 ≤ PSA ≤ 20	41	41	33,0	33,3
> 20	25	27	20,0	17,7
Groupe ISUP (Score de Gleason) (%)				
Groupe 1 (Gleason < 7)	45	42	5,0	6,1
Groupe 2 ou 3 (Gleason 7)	38	40	55,0	52,5
Groupe > 3 (Gleason ≥ 8)	17	18	40,0	41,4
Stade TNM (%)				
T1-T2	77	69	.	.
T1c - T2c	-	-	71,5	70,2
≥ T3	23	31	28,5	29,8
ADT néoadjuvante (%)				
Oui	75	77	100	100
Non	25	23	0	0
Durée ADT (%)				
≤ 6 mois	26	27	-	-
1 an	-	-	100	100
3 ans	49	50	-	-
Autre caractéristique clinique (%)				
Fonction urinaire normale	NR	NR	98	97,9
Fonction érectile normale	NR	NR	61,5	63,1

* le temps de suivi médian était de 6,5 ans [NR] et 6 [NR] ans pour l'évaluation de la sécurité (30) et de la qualité de vie (31) respectivement ; NR = non renseigné.

3.4. Analyse du risque de biais

L'analyse du risque de biais correspond à l'analyse de la validité méthodologique des études sélectionnées ; elle a été réalisée via la grille d'analyse ROB-2 (20).

Les résultats de l'analyse du risque de biais des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité et à la sécurité des deux ECRs sont résumés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Analyse du risque de biais des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité et à la sécurité des deux ECRs

Études	Critères d'évaluation	D1	D2	D3	D4	D5	Risque de biais global
Efficacité							
Hoskin <i>et al.</i> (24-26)	SG	?	?	✓	?	✗	✗
	SSM	?	?	✓	?	✗	✗
	SSRB	?	?	✓	✗	✗	✗
ASCENDE-RT (28, 29)	SG	✓	?	✓	?	✗	✗
	SSM	✓	?	✓	?	✗	✗
	SSRB	✓	?	✓	✗	✗	✗
Sécurité							
Hoskin <i>et al.</i> (24-26)	Toxicité urinaire et digestive	?	?	✓	?	✗	✗
ASCENDE-RT (30)	Toxicité urinaire et digestive	✓	?	✓	?	✗	✗
	Dysfonction érectile	✓	?	✓	?	✗	✗

Domaine 1 : Risque de biais lié au processus de randomisation ;

Domaine 2 : Risque de biais lié à des déviations par rapport aux interventions prévues ;

Domaine 3 : Données manquantes concernant les résultats du critère d'évaluation ;

Domaine 4 : Risque de biais lié à la mesure du critère d'évaluation ;

Domaine 5 : Risque de biais lié à la manière dont les résultats de l'étude sont rapportés (*selective reporting*).

✓ : risque de biais faible ; ? : risque de biais incertain ; ✗ : risque de biais élevé.

L'analyse du risque de biais des deux ECRs a conclu à un **risque de biais global élevé pour l'ensemble des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité** (i.e. SG, SSM, SSRB) **et à la sécurité** (toxicité urinaire et digestive aiguës et tardives et dysfonction érectile) ; cela signifie qu'il existe un risque élevé pour que les résultats de ces deux ECRs diffèrent des résultats effectifs de la pratique.

Ce risque de biais élevé est principalement lié à la manière dont les résultats de l'étude ont été analysés et rapportés (domaine 4 et 5 de la grille ROB-2).

➔ **Biais lié à la mesure du critère d'évaluation** (domaine 4)

Le **risque de biais élevé** attribué à l'évaluation de la **SSRB** dans les deux ECRs est inhérent à la définition de la récurrence biochimique :

- i) la **variabilité de cette définition**⁴⁰ (39, 40) au cours de la période d'étude a conduit à une **hétérogénéité de mesure** au sein d'un même groupe de traitement en fonction du temps avec **un risque accru de faux positifs** lors de l'utilisation de la définition de l'ASTRO 1997⁴¹ (39) qui ne prend pas en compte l'effet rebond du PSA⁴² (18) ;
- ii) l'**imprécision de la datation de la récurrence biochimique** commune aux deux définitions utilisées peut biaiser les estimations de survie de Kaplan-Meier (l'antidatage conduisant à un risque de sous-estimation) ; de façon générale, tout critère d'évaluation comportant une imprécision sur la date de sa survenue est susceptible de biaiser les résultats de l'analyse de survie et ce biais est d'autant plus important que la durée de suivi des patients est courte (41).

➔ **Biais lié à la manière dont les résultats sont rapportés** (« selection reporting bias » ; domaine 5)

• **Un risque de biais élevé a été attribué à l'évaluation de la SSRB pour l'étude d'Hoskin *et al.***, en raison d'une présentation très succincte de ces résultats dans la publication des résultats finaux de 2021 (26) (e.g. courbe de survie et HR ± IC 95 % non transmis) où ce critère d'évaluation désigné initialement comme principal a été remplacé par la survie sans récurrence (SSR), un critère composite qui inclut, en plus de la récurrence biochimique, la récurrence clinique et le décès toutes causes confondues. Cette limite vient s'ajouter aux réserves liées aux données censurées mentionnées ci-après.

• **Un risque de biais élevé a été attribué** pour les deux ECRs (24-26, 28-30) **à l'ensemble des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité** (i.e. SG, SSM, SSRB) **et à la sécurité** (i.e. toxicité urinaire et digestive aiguës et tardives) ; ce risque de biais est principalement lié à *i)* la présence de données censurées⁴³ durant toute la période de suivi, *ii)* à leur proportion élevée, *iii)* à leur répartition entre les deux bras de traitement et *iv)* à l'absence d'information sur leurs origines :

- 1/ **La présence de données censurées durant toute la période de suivi**⁴⁴ indique qu'elles pourraient correspondre *i)* à des perdus de vue (PDV) ou *ii)* à l'étalement des inclusions qui induit un temps de suivi plus court pour les derniers patients inclus :
 1. dans le premier cas, si les PDVs étaient liés au hasard, ils n'entraîneraient qu'une perte de puissance statistique ; mais si leur survenue était liée à l'intervention thérapeutique (censures informatives), alors les estimations de survie seraient biaisées. En l'absence d'informations sur l'origine des censures, aucune de ces deux hypothèses ne peut être exclue pour les deux ECRs ;
 2. dans le second cas, les censures liées à l'étalement des inclusions auraient pour conséquence de réduire la précision des estimations de survie mais n'en fausseraient pas les résultats ; la présence de ce type de censures est possible pour les deux ECRs en raison de leur longue période d'inclusion (8 ans pour l'étude d'Hoskin *et al.* et 9 ans pour l'étude ASCENDE-RT) ;

⁴⁰ D'abord défini selon les recommandations de l'ASTRO 1997, puis selon la définition de Phoenix RTOG/ASTRO 2006 dans l'étude Hoskin *et al.* ; dans l'étude ASCENDE-RT, les auteurs ont seulement mentionné la définition de Phoenix RTOG/ASTRO 2006, cependant, l'étude ayant démarré en 1997, il est très probable qu'une autre définition ait été utilisée avant 2006.

⁴¹ L'ASTRO 1997 définissait la rechute biochimique par au moins trois hausses consécutives du PSA à 1 mois d'intervalle, la rechute étant chronométrée à mi-chemin entre le nadir et la première des trois hausses.

⁴² L'effet rebond du PSA correspond à une élévation transitoire du PSA suivie d'une décroissance spontanée. Dans 90 % des cas, il survient dans les trois premières années post-RTE ou curiethérapie ; son amplitude moyenne variant de 0,1 à 0,8 ng/ml, la définition de Phoenix permet de prendre en compte l'effet rebond du PSA en définissant la RB par une augmentation du PSA d'au moins + 2 ng/ml par rapport au nadir.

⁴³ Dans les analyses de survie, certains sujets ne sont pas suivis jusqu'à la survenue de l'événement étudié (par exemple, le décès ou encore la survenue de métastase), autrement dit, leur suivi est incomplet ; ces sujets sont dits censurés.

⁴⁴ Les censures sont représentées graphiquement par des traits verticaux sur les courbes de survie pour l'essai ASCENDE-RT et sont calculables pour les deux essais à partir du nombre de sujets restant à risque renseignés à chaque temps de suivi sur les courbes de survie ; les sujets restants à risque correspondant aux sujets toujours présents dans l'étude au temps de suivi considéré.

- 2/ **leurs proportions élevées** dans les deux ECRs représentent un risque de biais élevé pour les estimations de survie. Étant donné que ces censures peuvent être de différents types⁴⁵ (PDV, étalement d'inclusion) et avoir différentes causes (dépendantes ou non de l'évènement d'intérêt), il n'est pas possible de déterminer avec certitude dans quel sens (sur- ou sous-estimation) elles ont pu impacter les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité des traitements comparés.

Ainsi, si l'on fait l'hypothèse du pire où toutes les données censurées d'un seul bras de traitement correspondraient à la survenue de l'évènement étudié (i.e. si la cause de censures est dépendante de l'évènement d'intérêt), alors les estimations de survie seraient considérablement abaissées dans ce bras de traitement et les estimations d'incidence des Els seraient considérablement augmentées.

Par exemple, en appliquant cette hypothèse aux données de SG dans l'étude ASCENDE-RT où la proportion de censures était de 25 %, la SG estimée à 80 % dans le bras RT3D + boost BDD serait abaissée à 55 % et deviendrait alors bien inférieure à celle du bras comparateur estimée à 75 % (cf. section 3.5.1.1).

Si l'on fait autrement l'hypothèse que les censures des deux bras de traitement correspondent à des PDVs liés à la survenue de l'évènement étudié, alors les estimations de survie (i.e. SG, SSM, SSRB) seraient surestimées et les estimations d'incidence des Els seraient sous-estimées.

L'application de cette hypothèse pour l'interprétation des résultats statistiquement significatifs de la SSRB montre que la proportion élevée de censures et leurs répartitions déséquilibrées entre les deux bras de traitement réduiraient considérablement la différence observée en faveur du boost de curiethérapie, remettant ainsi en question la significativité statistique de ce résultat dans les deux ECRs (cf. section 3.4.1.3) ; il en serait de même pour la différence statistiquement significative observée en défaveur du boost de curiethérapie à BDD pour la survenue d'Els urinaires tardifs (cf. section 3.5.2).

- 3/ le constat **d'un déséquilibre de la répartition des censures entre les deux bras de traitement** remet également en question la comparabilité des groupes de traitement pour l'évaluation des critères concernés dans chaque ECR (la proportion de censures était plus élevée dans le bras boost de curiethérapie pour les critères de SG et de SSRB dans l'étude d'Hoskin *et al.*, et pour celui de la SSRB dans l'étude ASCENDE-RT).
- 4/ **l'absence d'information sur l'origine des censures** ne permet pas de vérifier l'hypothèse de censure non informative conditionnant la validité des résultats des analyses de survie. Autrement dit, pour que les résultats de l'analyse de survie soient valides, la cause de censure doit être indépendante de l'évènement étudié.

L'analyse du risque de biais des deux ECRs a conclu à un risque de biais global élevé pour l'ensemble des critères d'évaluation relatifs à l'efficacité (i.e. SG, SSM, SSRB) et à la sécurité (toxicité urinaire et digestive aiguës et tardives et dysfonction érectile) ; cela signifie qu'il existe un risque élevé pour que les résultats de ces deux ECRs diffèrent des résultats effectifs de la pratique. Ce risque de biais est principalement lié à la présence de données de censures en proportion élevée, et dont les causes non renseignées par les auteurs ne permettent pas de vérifier

⁴⁵ Il existe différents types de censure : i) des censures liées aux PDVs pouvant apparaître tout au long de la période de suivi, ii) des censures liées à l'étalement des inclusions qui induit un temps de suivi plus court pour les derniers patients inclus et iii) des censures de fin de suivi, correspondant aux patients n'ayant pas présenté l'évènement étudié à la fin de la durée de suivi prévu par l'essai, ces dernières apparaissent à la fin de la courbe de survie et ne perturbent généralement pas la première partie de la courbe de survie au moins jusqu'au temps de suivi médian.

l'hypothèse de censure non informative conditionnant la validité des résultats d'une analyse de survie.

Le risque de biais élevé attribué à l'évaluation de la SSRB est dû non seulement à la proportion de censures relativement élevée, mais aussi à la nature même de ce critère d'évaluation dont la variabilité de sa définition et l'imprécision de sa datation en font un critère d'évaluation inadapté à l'analyse de survie.

3.5. Évaluation de l'efficacité clinique

Q1 / Quelle est l'**efficacité** (survie globale, survie sans métastases, survie sans récurrence biochimique) du traitement de **première ligne** par **curiethérapie à HDD ou à BDD** utilisée en complément d'une RTE vis-à-vis de la **RTE seule** selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence auquel appartient le patient ?

3.5.1. Présentation et interprétation des résultats

Dans les deux ECRs, les critères d'évaluation relatifs à l'efficacité du traitement (survie globale, survie sans métastase, survie sans récurrence biochimique) ont fait l'objet d'une analyse de survie utilisant la méthode de Kaplan-Meier (KM). La comparaison des courbes de survie a été réalisée *via* l'utilisation du test de Log-Rank et/ou *via* l'utilisation d'un modèle de Cox.

La présentation des estimations de survie (KM) au temps de suivi médian a été privilégiée autant que possible ; les résultats d'une analyse de survie étant moins fiables au-delà de ce temps de suivi en raison des censures de fin d'étude⁴⁶. Il convient de souligner l'absence de présentation des résultats de manière stratifiée selon le groupe à risque intermédiaire ou élevé auquel appartient le patient dans les deux ECRs, à l'exception des résultats portant sur la SSRB dans l'essai ASCENDE-RT.

Il convient également de souligner l'absence d'informations explicites concernant les causes et la proportion des données censurées dans les deux ECRs. Lorsque les données renseignées par les auteurs le permettaient (i.e. courbe de survie et nombre de sujet restant à risque), les proportions de données censurées ont été calculées dans chaque bras de traitement au temps de suivi médian.

3.5.1.1. Survie globale (SG)

Survie globale (SG) ≥ 10 ans - Critère d'évaluation principal

Elle correspond au temps écoulé à partir de la date de randomisation du patient jusqu'à son décès quelle qu'en soit la cause.

Aucune différence statistiquement significative en matière de SG n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement dans les deux ECRs.

- Après 10 ans de suivi (i.e. temps de suivi médian), les estimations de SG étaient de :
 - 75 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 76 % dans le bras RT3D seule dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (p = 0,8 – test Log-Rank ; HR non renseigné) (24-26) ;
 - 80 % [74 %-86 %] dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 75 % [68 %-82 %] dans le bras ED-RT3D dans l'ECR ASCENDE-RT (p = 0,5 – test Log-Rank ; HR à 1,13 [IC à 95 % 0,79 – 1,63]) (28, 29).

⁴⁶ Ce type de censures correspond aux patients n'ayant pas présenté l'événement étudié à la fin de la durée de suivi prévu par l'essai ; elles apparaissent à la fin de la courbe de survie.

- La proportion des censures a été calculée au temps de suivi médian (i.e. 10 ans) :
 - dans l'étude d'Hoskin *et al.* (24-26), leur répartition était déséquilibrée entre les deux bras de traitement, estimée à 10,5 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 6,2 % dans le bras RT3D seule ;
 - dans l'étude ASCENDE-RT (28, 29), leur proportion était plus élevée et équilibrée, estimée à 25 % dans chaque bras de traitement.

Les estimations de SG étaient similaires entre les deux bras de traitement après un temps de suivi médian d'environ 10 ans pour les deux ECRs.

Ces résultats sont à interpréter avec réserve en raison de l'absence d'information sur l'origine des données censurées et de leurs proportions élevées, auxquelles s'ajoute un déséquilibre de leurs répartitions entre les deux bras de traitement dans l'étude d'Hoskin *et al.*

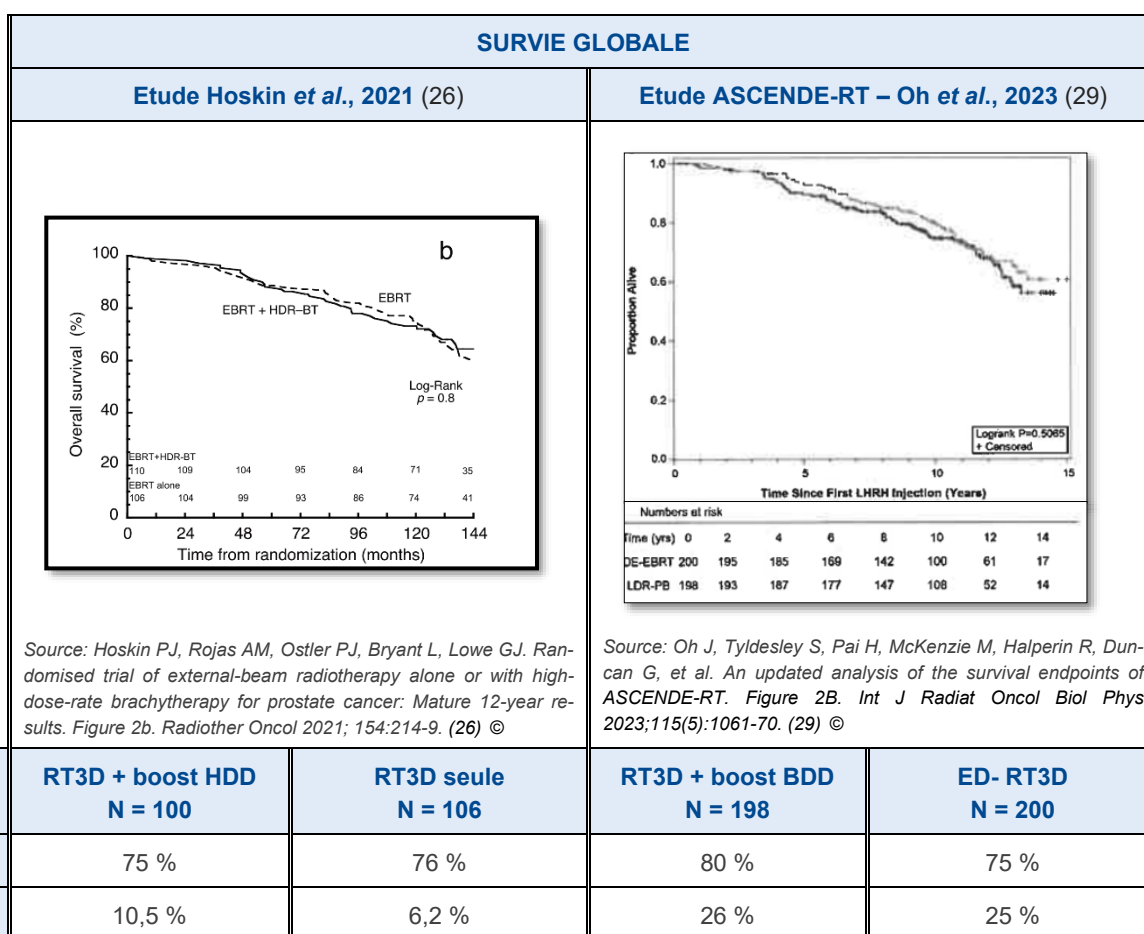


Figure 3. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie globale – critère d'évaluation principal

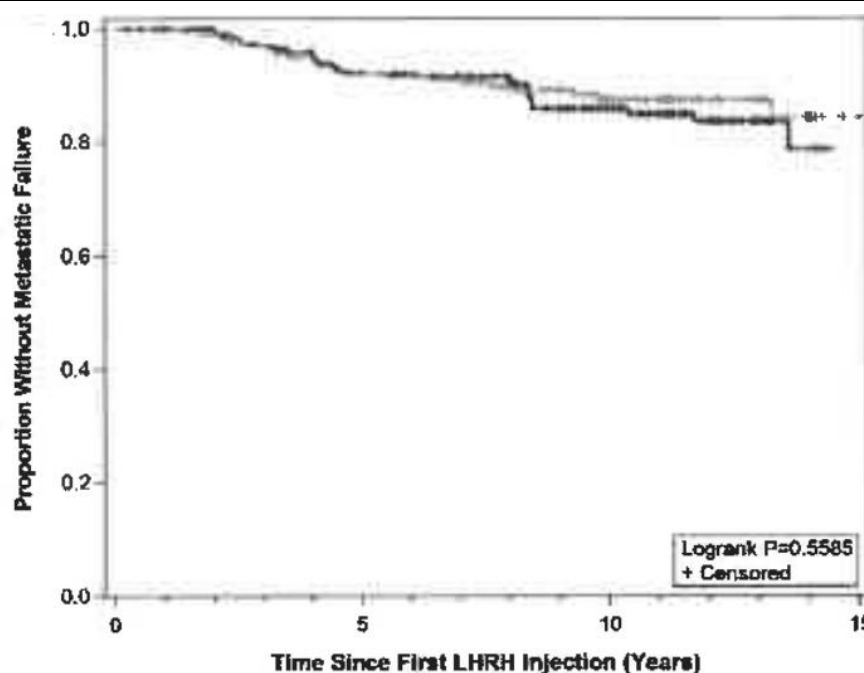
3.5.1.2. Survie sans métastase

Survie sans métastase (SSM) - Critère de substitution de la SG

Elle correspond au temps écoulé depuis la date de randomisation du patient jusqu'à la survenue de métastases à distance (e.g. atteintes osseuses, des ganglions lymphatiques ou d'autres organes viscéraux).

Dans les deux ECRs, la moitié de la population d'étude a bénéficié d'un temps de suivi inférieur à 10 ans (temps de suivi médian de 10 ans), ce qui est trop court pour l'évaluation de la SG chez les patients atteints d'un CaP ; il apparaît alors intéressant de présenter les résultats relatifs à la SSM qui est le critère de substitution validé de la SG.

SURVIE SANS METASTASE - ETUDE ASCENDE-RT – Oh *et al.*, 2023 (29)



Numbers at risk								
Time (yrs)	0	2	4	6	8	10	12	14
DE-EBRT	200	195	179	163	137	97	58	13
LDR-PB	198	192	177	167	135	97	49	14

Source: Oh J, Tyldesley S, Pai H, McKenzie M, Halperin R, Duncan G, et al. An updated analysis of the survival endpoints of ASCENDE-RT. Figure 2A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;115(5):1061-70. (29) ©

Bras de traitement	RT3D + BDD n = 198	ED-RT3D n = 200
SSM à 10 ans	88 % [83 % - 93 %]	86 % [80 % - 92 %]
Censures à 10 ans	39 %	38 %

Figure 4. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie sans métastase – critère de substitution de la survie globale

Aucune différence statistiquement significative en matière de survie sans métastase n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement dans les deux ECRs.

- Pour l'étude d'Hoskin *et al.*, les résultats concernant la SSM n'ont été que très partiellement renseignés dans le supplément de l'article d'Hoskin *et al.* 2021(26) :
 - les estimations de la SSM rapportées par les auteurs étaient de 88 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 90 % dans le bras RT3D seule après 6 ans de suivi et de 83 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 76 % dans le bras RT3D seule après 12 ans de suivi ($p = 0,6$ – test Log-Rank ; HR et courbe de survie non publiés) ;
 - la proportion de données censurées n'a pas pu être calculée en raison de l'absence de publication de la courbe de survie par les auteurs.
- Pour l'étude ASCENDE-RT (29), la courbe de survie et les résultats de l'étude sont présentés en Figure 4 :

- les estimations de la SSM à 10 ans (temps de suivi médian, minimum/maximum non renseignés) étaient de 88 % [83 % - 93 %] dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 86 % [80 % - 92 %] dans le bras comparateur ED- RT3D ($p = 0,56$ HR à 1,2 [IC à 95 % 0,71-2,2]) ;
- la proportion de données censurées calculées (non renseignées par les auteurs) était plus importante que celles estimées pour les données de survie globale (≈ 25 %) ; elle était estimée à 39 % dans le bras RT3D + boost BDD et à 38 % dans le bras ED-RT3D.

La présentation incomplète des résultats et l'absence d'informations relatives aux données censurées limitent l'interprétation des résultats relatifs à la SSM dans l'ECR d'Hoskin *et al.*
 Les résultats de l'étude ASCENDE-RT sont à interpréter avec réserves en raison de la proportion très élevée des données de censures et de l'absence d'information sur leurs origines.

3.5.1.3. Survie sans récurrence biochimique

Survie sans récurrence biochimique – Critère d'évaluation secondaire

Elle correspond au temps écoulé depuis la date de randomisation du patient jusqu'à la survenue d'une récurrence biochimique, qui est définie par une augmentation du PSA + 2 ng/mL (définition de Phoenix) par rapport au nadir selon les dernières recommandations de l'AFU (8).

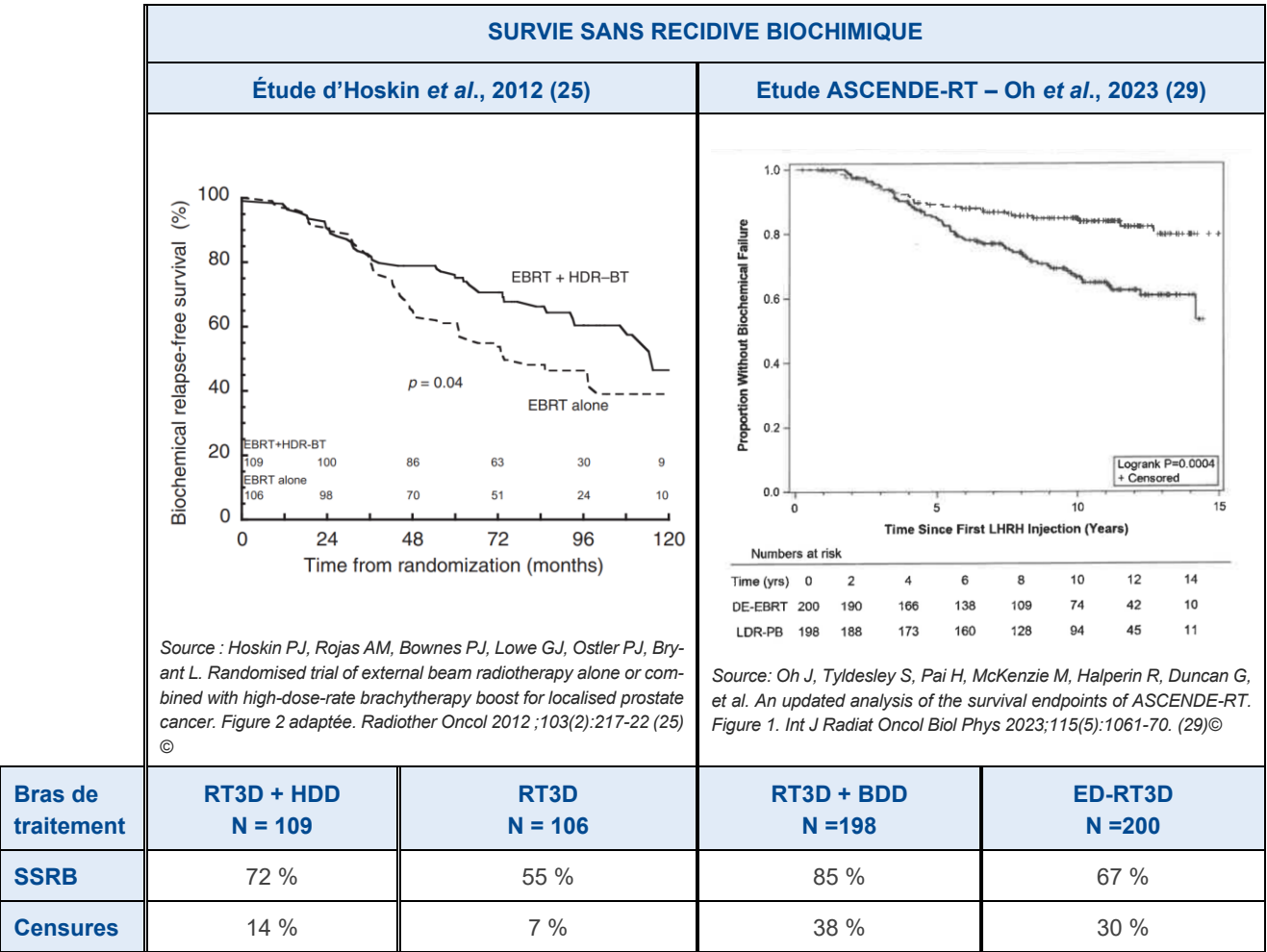


Figure 5. Résultats relatifs à l'évaluation de la survie sans récurrence biochimique – critère d'évaluation secondaire

La SSRB était statistiquement plus élevée chez les sujets traités par RT3D + boost de curiethérapie *versus* RTE seule dans les deux ECRs.

- Au temps de suivi médian⁴⁷ (7 ans pour l'étude d'Hoskin *et al.* (25) ; 10 ans pour l'étude ASCENDE-RT (29)), les estimations de SSRB étaient de :
 - 66 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 48 % dans le bras RT3D seule dans l'étude d'Hoskin *et al.* 2012 (25) ($p = 0,04$ – test Log-Rank ; HR non renseigné) ;
 - 85 % [80 % - 90 %] dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 67 % [60 % - 74 %] dans le bras ED- RT3D ($p = 0,004$ – test Log-Rank ; HR à 2,12 [IC à 95 % 1,39–3,25], $p < 0,001$) dans l'étude ASCENDE-RT (29).
- Aucune information concernant la proportion et l'origine des censures n'a été renseignée par les auteurs dans les deux ECRs.
- La proportion des données censurées, calculée à partir des données disponibles⁴⁸, était plus élevée dans le bras RT3D + boost de curiethérapie dans les deux ECRs :
 - dans l'étude d'Hoskin *et al.* (25), elle était estimée à 14 % *versus* 7 % à 6 ans de suivi et à 34,5 % *versus* 24,3 % à 8 ans de suivi dans le bras RT3D + boost HDD et RTE seule respectivement (proportion non calculable au temps de suivi médian de 7 ans) ;
 - dans l'étude ASCENDE-RT (29), elle était estimée à 38 % dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 30 % dans le bras ED-RT3D au temps de suivi médian (i.e. à 10 ans).
- Dans l'hypothèse où l'ensemble des censures correspondrait à la survenue d'une RB (i.e. si la cause des censures n'était pas indépendante de l'évènement d'intérêt), la différence observée entre les deux bras de traitement dans les deux ECRs serait réduite, remettant en question sa significativité statistique :
 - **dans l'étude d'Hoskin *et al.* (25)**, les estimations de SSRB (à 6 ans) seraient abaissées de 72 % à 58 % dans le bras RT3D + boost BDD et de 55 % à 48 % dans le bras RT3D seule, réduisant la différence observée de 17 % à 10 % ;
 - **dans l'étude ASCENDE-RT (29)**, les estimations de SSRB (au temps de suivi médian de 10 ans) seraient abaissées de 85 % à 47 % dans le bras RT3D + boost à BDD et de 67 % à 37 % dans le bras RT3D seule, réduisant la différence observée de 18 % à 10 %.

Les résultats des deux ECRs sont à interpréter avec réserves en raison de la proportion élevée de censures associée à un déséquilibre important de leurs répartitions entre les deux bras de traitement et à l'absence d'information sur leurs origines ; ces éléments remettent en question la validité des résultats et la différence statistiquement significative observée sur la SSRB.

Au-delà de ces limites méthodologiques et statistiques, la variabilité de la définition de la RB au cours de la période d'étude et l'imprécision de sa datation font de la SSRB un critère d'évaluation non adapté à l'analyse de survie.

⁴⁷ Les résultats intermédiaires publiés en 2012 ont été rapportés et utilisés pour le calcul des censures en l'absence de résultats et de courbe de survie de la SSRB publiés en 2021 dans l'étude d'Hoskin *et al.*

⁴⁸ Les proportions de données censurées ont été calculées à 6 ans car le nombre de sujets à risque n'était pas renseignés sur la courbe de survie au temps de suivi médian de 7 ans.

• Pour l'étude ASCENDE-RT (29), les résultats stratifiés en fonction du groupe à risque intermédiaire et élevé sont présentés dans le Tableau 8 ci-après (données non disponibles dans l'étude d'Hoskin et al).

Tableau 8. Résultats relatifs à la survie sans récidence biochimique en fonction du groupe à risque intermédiaire et élevé

SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE (SSRB) à 10 ans – Étude ASCENDE-RT (29)				
	Effectifs	SSRB (%)	RB (%)	Censures (%)
Groupe à risque de récidence intermédiaire				
RT3D + Boost BDD	59	90	10	24
ED- RT3D	63	73	27	25
Groupe à risque de récidence élevé				
RT3D + Boost BDD	139	81	19	43
ED- RT3D	137	64	36	33

RB : récidence biochimique.

- Les résultats stratifiés en fonction du groupe à risque étaient également en faveur d'un meilleur contrôle biochimique dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D avec une SSRB à 10 ans de 90 % *versus* 73 % pour les CaP à risque intermédiaire (n = 122) et de 81 % *versus* 64 % pour les CaPs à risque élevé (n = 276) respectivement.
- Cette différence statistiquement significative observée en faveur du bras RT3D + boost BDD était de l'ordre de 17 % dans le groupe à risque intermédiaire et de l'ordre de 20 % dans le groupe à risque élevé.
- La proportion de données censurées calculées était :
 - de l'ordre de 25 % dans chaque bras de traitement pour le groupe à risque intermédiaire ;
 - plus importante dans le groupe à risque élevée avec un déséquilibre de sa répartition entre les deux bras de traitement (43 % pour le boost BDD *versus* 33 % ED-RT3D).
- Dans l'hypothèse où l'ensemble des censures correspondrait à la survenue d'une RB, les estimations de SSRB seraient diminuées :
 - à 66 % dans le bras RT3D + boost à BDD *versus* 48 % dans le bras ED-RT3D pour le groupe à risque intermédiaire (sans impact sur la différence observée car la proportion de censures est similaire dans les deux bras de traitement) ;
 - à 38 % dans le bras RT3D + boost à BDD *versus* 31 % dans le bras ED-RT3D pour le groupe à risque élevé ; la différence statistiquement significative observée de 17 % serait alors réduite à 7 % ce qui remettrait en question sa significativité statistique.

Comme pour le résultat global, ces résultats sont à interpréter avec réserves en raison de la proportion élevée des censures dans les deux groupes à risque ; ce risque de biais étant accentué par l'effectif initialement faible lié à la stratification des résultats en fonction du groupe à risque intermédiaire ou élevé auquel appartient le patient.

3.5.2. Synthèse

À l'issue de la recherche systématique, aucun essai contrôlé randomisé (ECR) répondant aux critères de sélection bibliographique n'a été identifié, notamment vis-à-vis de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT), considérée comme le standard actuel pour la RTE du CaP.

Après amendement au protocole d'évaluation, deux ECRs impliquant une technique de radiothérapie en trois dimensions (RT3D) ont été sélectionnés pour l'évaluation de l'efficacité clinique :

- L'étude d'Hoskin *et al.* (24, 25, 26) comparant l'utilisation du boost de curiethérapie à HDD + RT3D ± ADT *versus* RT3D seule ± ADT ;
- L'étude ASCENDE-RT (28, 29) comparant l'utilisation du boost de curiethérapie à BDD + RT3D + ADT *versus* RT3D en escalade de dose (ED-RT3D) + ADT.

Après un temps de suivi médian d'environ 10 ans pour les deux ECRs :

- Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement en matière de survie globale (SG – critère principal d'évaluation) et de survie sans métastase (SSM – critère de substitution de la SG) ;
- Une amélioration statistiquement significative du contrôle biochimique (SSRB - critère d'évaluation secondaire) a été mise en évidence dans le bras boost de curiethérapie à HDD et à BDD par rapport à l'utilisation de la RT3D seule.

L'analyse du risque de biais des deux ECRs a conclu à un risque de biais global élevé pour l'ensemble des critères d'évaluation signifiant qu'il existe un risque élevé pour que ces résultats puissent différer des résultats effectifs de la pratique en matière d'efficacité.

3.6. Évaluation de la sécurité

Q2 / Quel est le **profil d'effets indésirables** du traitement curatif de 1^{ère} ligne par **curiethérapie à HDD ou BDD utilisée en complément d'une RTE** par rapport à l'utilisation de la **RTE seule** selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence auquel appartient le patient ?

3.6.1. Présentation et interprétation des résultats

Les deux ECRs sélectionnés pour l'évaluation de la sécurité sont les mêmes que ceux sélectionnés, après amendement au protocole, pour l'évaluation de l'efficacité.

Dans les deux ECRs (24-26, 30), la sécurité a été évaluée en comparant la survenue d'effets indésirables (EIs) aigus et tardifs affectant les systèmes urinaire et digestif dans les deux bras de traitement. Les EIs affectant la fonction érectile ont également été évalués dans l'étude ASCENDE-RT (30).

L'incidence cumulée de chaque type d'EI a fait l'objet d'une analyse de survie *via* la méthode de Kaplan-Meier (KM) et la comparaison des courbes de survie a été réalisée *via* le test de Log-Rank. Comme pour l'évaluation des critères d'efficacité, l'origine des données censurées n'a pas été renseignée par les auteurs dans les deux ECRs. Leur proportion a été calculée dans chaque bras de traitement au temps de suivi médian (i.e. courbe de survie, nombre de sujet restant à risque disponible) pour l'étude d'Hoskin *et al.* (26) et à 6 ans de suivi pour l'étude ASCENDE-RT (30) (données non disponibles au temps de suivi médian de 6,5 ans).

La prévalence des Els (urinaires et digestifs) a également été rapportée après 6 et 8 ans de suivi dans l'étude d'Hoskin *et al.* (26) (test exact de Fisher) et après 2 et 5 ans de suivi dans l'étude ASCENDE-RT (30) (test du khi-deux). L'incidence brut a également été rapportée dans l'étude ASCENDE-RT (30) pour les Els aigus (test du khi-deux).

Il est à noter l'absence de résultats stratifiés en fonction des groupes à risque intermédiaire et élevé auxquels appartiennent les sujets dans les deux ECRs.

3.6.2. Boost par curiethérapie à HDD – Étude d'Hoskin *et al.*

Les Els tardifs urinaires et digestifs ont été mesurés de manière semestrielle pendant les cinq premières années de suivi puis annuellement. Leur gradation a été réalisée via l'échelle de Dische⁴⁹. Les données concernant la fonction urinaire basale (i.e. avant le début de la radiothérapie) des sujets n'ont pas été renseignées par les auteurs.

➔ Toxicité aigüe – Hoskin *et al.* 2007 (24)

Elle correspondait aux Els survenus dans les 3 mois suivant la première dose de RTE.

- Selon les auteurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement concernant la survenue d'Els aigus urinaires et digestifs ; l'incidence des Els et les résultats des tests comparatifs n'ont pas été renseignés.

➔ Toxicité tardive – Hoskin *et al.* 2012 et 2021 (25, 26)

Elle correspondait aux Els survenant plus de 3 mois après la première dose de RTE. Seuls les résultats portant sur les Els tardifs de grade 3 ont été rapportés par les auteurs.

La toxicité urinaire était plus fréquente que la toxicité digestive dans les deux bras de traitement :

- la prévalence des Els urinaires à 6 et 8 ans de suivi était respectivement de 11 % et 13 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 4 % et 7 % dans le bras RT3D seule ($p = 0,05$ à 6 ans et $p = 0,2$ à 8 ans – test exact de Fisher) ;
- pour les Els digestifs, elle était de 0,9 % et 0 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 0,8 % et 1,9 % dans le bras RT3D seule à 6 ans et 8 ans de suivi respectivement ($p = 1,00$ à 6 ans et $p = 0,5$ à 8 ans – test exact de Fisher).

Après 10 ans de suivi (temps de suivi médian du bras RTE + boost HDD) (cf. Figure 6) :

- **l'incidence cumulée des Els urinaires de grade 3** était plus élevée dans le bras RT3D + boost HDD *versus* RT3D seule (40 % vs 32 % respectivement) ; cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,6$ – test Log-Rank) ;
- **la survenue de sténoses urétrales** prises en charge chirurgicalement a fait l'objet d'une analyse différenciée ; **son incidence** était plus élevée dans le bras RT3D + boost HDD *versus* RT3D seule (6 % vs 3 % à 6 ans et 10 % vs 8 % à 12 ans respectivement) ; cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,3$ – test Log-Rank ; courbe de survie non publiée) ;
- **la survenue d'Els digestifs de grade 3** était similaire entre les deux bras de traitement avec une incidence de 8 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 7 % dans le bras RT3D seule ($p = 0,9$ – test du Log-Rank) ;
- la **proportion** des censures calculée au temps de suivi médian (i.e. à 10 ans pour le bras RT3D+ boost HDD) était **élevée** et équilibrée dans les deux bras de traitement :
 - estimée à 25 % dans le bras RT3D + boost HDD et à 28 % dans le bras RT3D seule pour l'analyse de la toxicité urinaire ;

⁴⁹ L'échelle de gradation standard actuellement utilisée est l'échelle du CTCAE version 4.0.

- estimée à 42 % dans le bras RT3D + boost HDD et à 45 % dans le bras RT3D seule pour l'analyse de la toxicité digestive.

La survenue d'effets indésirables tardifs urinaire et digestif de grade 3 était similaire entre les deux bras traitements après un temps de suivi médian de 10 ans dans le bras RT3D + boost HDD et de 11 ans dans le bras RT3D seule.

Ces résultats sont à interpréter avec réserves, en raison de la proportion élevée de censures et de l'absence d'information sur leurs origines.

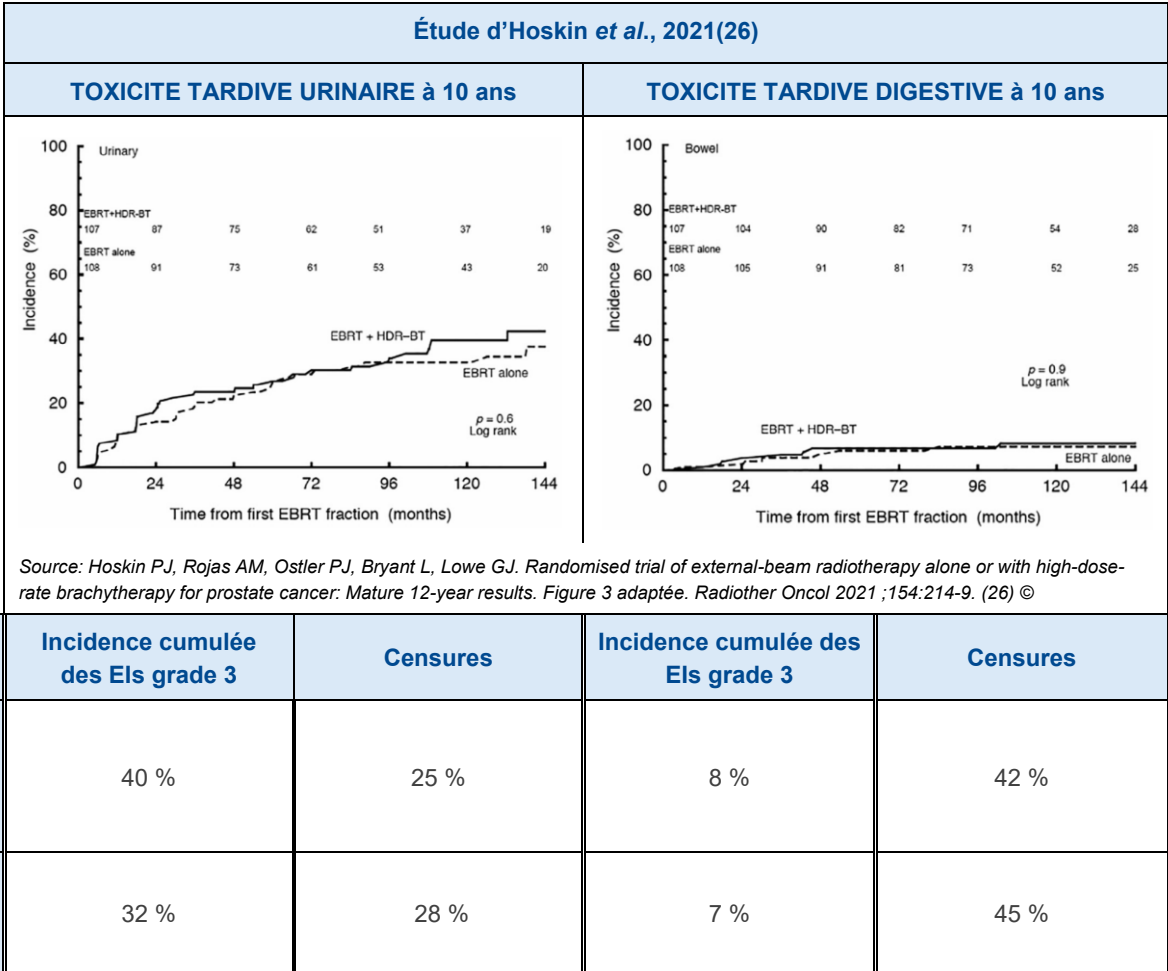


Figure 6. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive urinaire et digestive du boost de curiethérapie HDD

3.6.3. Boost par curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (30)

Les Els urinaires et digestifs ont été mesurés tous les 4 mois pendant la première année de suivi, tous les 6 mois pendant les quatre années suivantes puis annuellement. Leurs mesures ont été réalisées via l'échelle LENT-SOMA⁴⁹ (Late Effects of Normal Tissue Somatic, Objective, Management, Analytic) comportant six niveaux de gradation allant du grade 0 en l'absence d'Els au grade 5 en cas de décès lié à la toxicité du traitement ; les scores intermédiaires 1, 2, 3 et 4 représentaient respectivement des effets indésirables peu sévères, modérés, modérément graves et graves. Les résultats de l'étude ont été présentés de manière stratifiée selon le grade pour l'ensemble des Els aigus et tardifs.

La fonction urinaire basale⁵⁰ (i.e. avant initiation de la RT3D) était normale chez 98,4 % des sujets dans le bras RT3D + boost BDD et chez 97,4 % dans le bras ED-RT3D ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement.

3.6.3.1. Toxicité aiguë

Elle correspondait aux Els survenus dans les 6 mois suivant le début de l'irradiation pelvienne.

→ Toxicité aiguë génito-urinaire (GU)

- La proportion de patients n'ayant pas présenté d'Els urinaires aigus (grade 0) était statistiquement plus élevée dans le bras comparateur ED-RT3D *versus* dans le bras RT3D + boost BDD (40,5 % vs 19,1 % respectivement ; $p < 0,0001$).
- La survenue d'Els de grade ≥ 1 était systématiquement plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D ; cette différence était statistiquement significative pour les Els urinaires aigus de grade 2 (30 % vs 15,8 % respectivement ; $p < 0,001$).
- Aucun EI de grade ≥ 4 n'est survenu dans les deux bras de traitement.

→ Toxicité aiguë digestive

- L'incidence des Els digestifs aigus de grade 0 à 2 ne différait pas entre les deux groupes de traitement.
- Aucun EI de grade ≥ 3 n'est survenu dans les deux bras de traitement.

3.6.3.2. Toxicité tardive

Elle correspondait aux Els survenant plus de 6 mois après le début de l'irradiation pelvienne.

→ Prévalence de la toxicité urinaire et digestive

- La toxicité urinaire était plus fréquente que la toxicité digestive dans les deux bras de traitement.
- La prévalence d'Els génito-urinaires de grade 2 et 3 était statistiquement plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD par rapport au bras comparateur ED-RT3D (grade 2 = 24 % vs 10 % à 2 ans et 5 % vs 10 % à 5 ans ; grade 3 = 7 % vs 1,1 % à 2 ans, $p = 0,005$, et 8,6 % vs 2,2 % à 5 ans, $p = 0,058^{51}$).
- La prévalence d'Els digestifs de grade 2 et 3 était légèrement plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D (grade 2 = 14 % vs 9 % à 2 ans et 5 % vs 4 % à 5 ans ; grade 3 = 1,1 % vs 1,7 % à 2 ans et 1 % vs 2,2 % à 5 ans ; absence de résultats de test comparatifs).

→ Toxicité génito-urinaire (GU) tardive

• Une analyse stratifiée en fonction de la gravité des Els GU tardifs a été réalisée à 5 ans de suivi (incidence cumulée), elle montre :

- Une proportion de sujets n'ayant pas présenté d'Els GU (grade 0) statistiquement plus élevée dans le bras ED-RT3D estimée à 29,6 % [23-36] *versus* 20,6 % [9-32] dans le bras RT3D + boost BDD (HR = 0,51 [0,32-0,80] ; $p = 0,003$) ;

⁵⁰ 98,4 % des sujets avec une continence urinaire dans le bras RTE + boost BDD et 97,4 % dans le bras DE-RTE et score IPSS à 7 et à 6 dans le bras comparateur et dans le bras RTE+ boost BDD respectivement (pas de différence statistiquement significative).

⁵¹ Les résultats des tests comparatifs (p value) n'ont été que partiellement renseignés par les auteurs.

- L'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement pour les Els de grade 1 (HR = 0,75 [0,54-1,04] ; p = 0,088) ;
- Une proportion d'Els de **grade ≥ 2** systématiquement plus élevée dans le bras RT3D+ boost BDD *versus* ED-RT3D :
 - cette différence était statistiquement significative pour les Els tardifs de **grade 2 et 3** (32,8 % vs 20,6 %, p = 0,003, et 18,4 % vs 5,2%, p < 0,001 respectivement) ;
 - la proportion d'Els de **grade 4** était estimée à 2,1 % [0-6] dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 0,6 [0-2] dans le bras ED-RT3D (pas de différence significative - HR ; p = 0,559) ;
- **la majorité des Els GU de grade 3** était de nature obstructive (sténose urétrale nécessitant une dilatation ou une résection transurétrale de la prostate) et concernée 65 % (n = 20/31) des Els de grade 3 dans le bras RT3D + boost BDD vs 60 % (n = 6/10) dans le bras ED-RT3D.

• **Les résultats de l'analyse de survie portant sur les Els GU tardifs de grade ≥ 3** (Figure 7) montrent que leur incidence était **statistiquement plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD** par rapport au bras comparateur (ED-RT3D), avec une estimation à 20 % *versus* 7 % respectivement (p < 0,001 – test Log-Rank) après 6,5 ans de suivi (temps de suivi médian).

- La **proportion de données censurées** calculée à 6 ans de suivi⁵² était très importante et répartie de manière **déséquilibrée** entre les deux groupes de traitement (43% dans le bras RT3D + boost BDD et 53% dans le bras ED-RT3D).
- Dans l'hypothèse où l'ensemble des censures correspondrait à la survenue d'un EI (i.e. cause des censures non indépendante de l'évènement d'intérêt), l'incidence des Els serait augmentée à 63 % dans le bras RT3D+ boost à BDD *versus* 59 % dans le bras comparateur. La différence statistiquement significative observée de 13 % serait alors réduite à 4 %, ce qui remettrait en question sa significativité statistique.

La toxicité urinaire, aiguë et tardive, était significativement plus élevée chez les sujets traités par RT3D + boost de curiethérapie à BDD par rapport au bras comparateur ED-RT3D après un temps de suivi médian de 6,5 ans.

Ces résultats sont cependant à interpréter avec réserves en raison de l'absence d'information sur l'origine des censures, ainsi que de leurs proportions élevées associées à un déséquilibre important de leurs répartitions entre les deux bras de traitement ; ces éléments remettent en question l'estimation de l'incidence des Els urinaires tardifs ainsi que la différence statistiquement significative observée entre les deux bras de traitement.

➔ Toxicité digestive tardive

- **L'analyse stratifiée en fonction de la gravité** des Els digestifs tardifs montre l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement, quels que soient leurs grades.
 - La proportion de sujets n'ayant pas présenté d'EI digestif (grade 0) était de 31,3 % [23 % - 38 %] dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 35,8 % [28 % - 42 %] dans le bras ED-RT3D (HR = 0,83 [0,56 - 1,23] ; p = 0,343).
 - La survenue d'Els de **grade 1** était plus faible dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D ; cette différence n'était pas statistiquement significative (HR = 0,86 [0,63 - 1,16] ; p = 0,322).

⁵² Les données de censures ont été calculées à 6 ans car le nombre de sujets restant à risque n'était pas renseigné au temps de suivi médian (6,5 ans), cf. courbe de survie (Figure 7).

- L'incidence d'Els de **grade ≥ 2** était plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D ; cette différence n'était pas statistiquement significative pour les grades 2 et 3 (grade 2 : 31,3 % vs 20,2 %, $p = 0,205$, et grade 3 : 8,1 % vs 3,2 %, $p = 0,124$ respectivement).
- **Deux cas d'Els de grade ≥ 4** ont été rapportés **dans le bras RT3D + boost BDD**, il s'agit :
 - d'un cas de colite ischémique (grade 4) nécessitant une colectomie subtotale ;
 - d'un cas de décès (grade 5) survenu après 8 ans de suivi et faisant suite à des complications post-chirurgicales (gangrène de Fournier) liées à une fistule recto-urétrale radio-induite.
- Aucun événement de grade ≥ 4 n'est survenu dans le bras comparateur ED-RT3D.

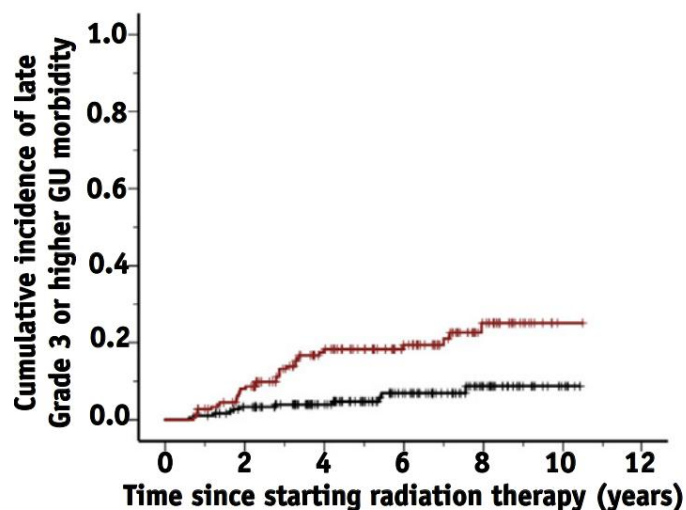
• **L'analyse de survie portant sur les Els digestifs tardifs de grade ≥ 3** (Figure 8) **montre l'absence de différence statistiquement significative** entre les deux bras de traitement, avec une incidence estimée à 8 % dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 5 % dans le bras ED-RT3D au temps de suivi médian de 6,5 ans ($p = 0,127$ – test Log-Rank).

- La **proportion de données censurées** calculées à 6 ans de suivi⁵³ était très importante et **légèrement déséquilibrée** entre les deux groupes de traitement (50 % dans le bras RT3D + boost BDD et 54 % dans le bras ED-RT3D) ; ainsi, l'effectif de l'étude ne représentait plus que 40 % de l'effectif de départ à ce temps de suivi.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement, bien que l'incidence des Els digestifs apparaissait plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD.

Cependant, deux cas d'EI de grade ≥ 4 dont un cas de décès (grade 5) lié à l'intervention sont survenus dans le bras RT3D + boost BDD.

⁵³ Les données de censures ont été calculées à 6 ans car le nombre de sujets restant à risque n'était pas renseigné au temps de suivi médian (6,5 ans), cf. courbe de survie (figure 8).



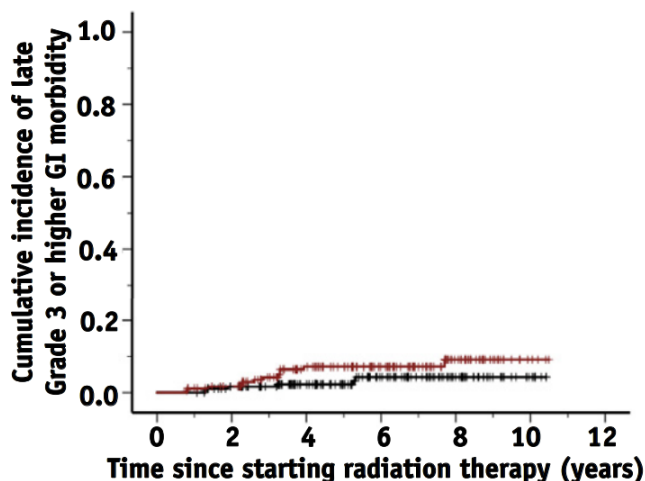
Numbers at risk:

Years	0	2	4	6	8	10
DE-EBRT	195	167	125	79	41	8
LDR-PB	188	158	109	69	28	1

Source: Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Figure 2 A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):286-95.(30) ©

Bras de traitement	RT3D + BDD n = 188	ED-RT3D n = 195
Incidence cumulée Els grade 3, à 7 ans	20 %	7 %
Censures à 7 ans	43,3 %	52,5 %

Figure 7. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive urinaire du boost de curiethérapie BDD



Numbers at risk:

Years	0	2	4	6	8	10
DE-EBRT	195	172	129	80	41	9
LDR-PB	188	168	119	80	36	4

Source: Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Figure 2 C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):286-95. (30) ©

Bras de traitement	RT3D + BDD n = 188	ED-RT3D n = 195
Incidence cumulée des Els de grade 3 à 7 ans	8 %	5 %
Censures à 7 ans	49,45 %	54 %

Figure 8. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité tardive digestive du boost de curiethérapie BDD

3.6.3.3. Troubles de la fonction érectile

La mesure de la fonction érectile, définie par des érections adéquates pour la pénétration, avait pour T0 la première injection de l'hormonothérapie (via LHRH – Luteinizing Hormone Releasing Hormone).

- Avant la première injection de LHRH, la fonction érectile basale était normale chez 64 % des sujets du bras RT3D + boost BDD *versus* 61 % dans le bras ED-RT3D (absence de différence significative entre les deux bras de traitement, selon les auteurs).
- La proportion de sujets présentant une dysfonction érectile était plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D à chaque temps de suivi annuel (respectivement 95 % vs 93 % à 1 an, 79 % vs 71 % à 2 ans, 78 % vs 64 % à 3 ans, 73 % vs 67 % à 4 ans, 74 % vs 68 % à 6 ans), sauf à 5 ans de suivi où la différence observée, de l'ordre de 3 %, était en faveur du bras RT3D + boost BDD ; cette différence n'était pas statistiquement significative (66 % dans le bras RT3D+ boost BDD vs 69 % dans le bras ED-RT3D ; p = 0,60).
- Aucun résultat de tests comparatifs n'a été transmis par les auteurs pour les autres temps de suivi.
- La plus grande différence observée en faveur du bras comparateur était de l'ordre de 14 % à 3 ans de suivi (78 % de dysfonction érectile dans le bras RT3D + boost BDD vs 64 % dans le bras comparateur).

- La proportion la plus élevée de sujets présentant une dysfonction érectile s’observait un an après la radiothérapie, représentant plus de 90 % de la population d’étude (95 % dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 93 % dans le bras comparateur).

3.6.4. Synthèse

→ Boost de curiethérapie à HDD – Étude d’Hoskin *et al.* (24-26)

- La toxicité urinaire et digestive portant sur les événements indésirables aigus et tardifs (grade 3) était similaire entre les deux bras de traitement, après un temps de suivi médian de 10 ans dans le bras RT3D + boost HDD et de 11 ans dans le bras RT3D seule.

→ Boost de curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (30)

• Concernant la toxicité urinaire

- La survenue d’Els aigus de grade 2 et d’Els tardifs de grade 2 et 3 était significativement plus élevée dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D, après un temps de suivi médian de 6,5 ans.
- La majorité des Els urinaires tardifs de grade 3 était de nature obstructive (sténose urétrale nécessitant une dilatation ou une résection transurétrale de la prostate).

• Concernant la toxicité digestive

- Aucune différence statistiquement significative n’a été mise en évidence entre les deux bras de traitement.
- Deux cas d’EI GI tardif de grade ≥ 4 , dont un cas de décès (grade 5) lié à l’intervention, sont survenus dans le bras RT3D + boost BDD.
- Aucun événement de grade ≥ 4 n’est survenu dans le bras comparateur ED-RT3D.

• Concernant la survenue de dysfonction érectile :

- Une proportion plus élevée de dysfonction érectile a été observée chez les patients traités par RT3D + boost BDD comparativement aux patients traités par ED-RT3D pour la majorité des points de suivi annuels (6 ans de suivi), à l’exception des résultats de suivi à 5 ans où la proportion était inférieure chez les patients traités par RT3D + boost BDD. Cette différence n’était néanmoins pas statistiquement significative.
- Il est important de noter qu’aucun test statistique comparatif n’a été réalisé pour les autres temps de suivi, ce qui limite l’interprétation des différences observées.
- En résumé, les résultats présentés de manière sélective ne permettent pas d’affirmer une différence statistiquement significative entre les deux groupes, la majorité des différences étant en défaveur du traitement RT3D + boost BDD.

L’ensemble de ces résultats est à risque de biais global élevé, signifiant qu’il existe un risque élevé pour que l’incidence des Els rapportée dans les deux ECRs puissent différer des résultats effectifs de la pratique.

3.7. Évaluation de la qualité de vie

Q3 / Quel est l'impact sur la qualité de vie du traitement de **première ligne**, par **curiethérapie à HDD ou BDD** utilisée en complément d'une RTE (associée ou non à une hormonothérapie adjuvante) vis-à-vis de la **RTE seule** (associée à une hormonothérapie adjuvante), selon le groupe à risque intermédiaire défavorable ou élevé de récurrence auquel appartient le patient ?

Les deux ECRs sélectionnés pour l'évaluation de la qualité de vie sont les mêmes que ceux sélectionnés, après amendement au protocole, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité.

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée *via* des réponses aux questionnaires adressés aux patients (*Patient-reported outcomes* - PROs) à différents temps de suivi.

3.7.1. Boost par curiethérapie à HDD – Etude d'Hoskin *et al.* (27)

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire FACT⁵⁴ (*Functional Assessment of Cancer Therapy* - version 3), composé de quatre domaines évaluant le bien-être émotionnel, fonctionnel, physique et social, ainsi qu'un domaine relatif au cancer de la prostate (CaPS) évaluant les fonctions urinaire et sexuelle. Les questionnaires ont été remis aux patients avant la radiothérapie (score de référence), 6 mois après la radiothérapie, puis deux fois par an durant le reste de la période de suivi. Les scores obtenus ont été comparés (test de khi-deux) aux scores de référence (i.e. scores obtenus avant le début du traitement) et entre les deux bras de traitement (i.e. RTE + boost HDD *versus* RTE seule).

Principaux résultats après un suivi médian de 10,5 ans (27)

La proportion de réponses complètes aux questionnaires était de 80 % pour l'ensemble de la population d'étude ; les auteurs n'ont cependant pas précisé quelle était sa répartition en fonction du bras de traitement, ni en fonction de la période de suivi ; cela constitue une limite pour l'interprétation des résultats étant donné la réduction inévitable du nombre de sujets suivis pendant 10 ans et l'absence d'information sur la comparabilité entre les deux bras de traitement.

➔ Scores de qualité de vie dans le bras RT3D + boost HDD *versus* RT3D seule

- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux bras de traitement pour les trois scores de qualité de vie (FACT-G, FACT-P et FACT-P-TOI).
- Les scores moyens relatifs à la fonction érectile étaient meilleurs dans le bras RT3D seule *versus* RT3D + boost de curiethérapie à toutes les périodes de suivi ; cette différence n'était pas statistiquement significative. Ces résultats n'ont pas été stratifiés en fonction des modalités de traitement par suppression androgénique (ADT), dont les effets sur la fonction érectile sont notoirement connus ; pour rappel, 76 % de la population d'étude était traitée par ADT avec une durée de traitement variant entre 3 et 36 mois en fonction du groupe à risque auquel appartenait le patient.

➔ Scores de qualité de vie AVANT *versus* APRES radiothérapie dans chaque bras de traitement

- Les scores de qualité de vie (FACT-G, FACT-P et FACT-P-TOI) mesurés avant et après la radiothérapie sont restés similaires dans les deux bras de traitement au cours de la période de suivi.

⁵⁴ Trois scores sont obtenus à partir des questionnaires FACT : FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostat* = bien être émotionnel, fonctionnel, physique et social + domaine CaPS, FACT-P-TOI (*Trial Outcome Index*) = bien être fonctionnel et physique + CaPS et FACT-G (*General*) = bien être émotionnel, fonctionnel, physique et social.

- Les scores moyens de la fonction érectile post-radiothérapie étaient significativement inférieurs aux valeurs initiales chez les patients du bras RT3D + boost HDD dans la plupart des intervalles de suivi ($p = 0,002$) ; aucune différence statistiquement significativement n'a été mise en évidence pour le bras RT3D seule.

➔ Score de qualité de vie des sujets AVEC *versus* SANS EI de grade ≥ 2

Les scores de qualité de vie (FACT-G, FACT-P et FACT-P-TOI) étaient significativement ($p < 0,0001$) plus élevés chez les sujets n'ayant pas présenté d'EI (grade ≥ 2) par rapport à ceux ayant eu des EIs (grade ≥ 2) ; ces résultats montrent de façon globale que les EIs de la radiothérapie impactent négativement la qualité de vie des patients mais ils ne permettent pas d'apprécier l'impact du traitement par RT3D + boost HDD *versus* RT3D seule, étant donné l'absence de stratification des résultats en fonction du bras de traitement.

Les scores de qualité de vie étaient similaires entre les deux bras de traitement mais une dégradation de la fonction érectile post-radiothérapie a été observée ; cette différence par rapport à la fonction érectile basale était uniquement significative dans le bras RT3D + boost de curiethérapie à HDD.

L'interprétation des résultats de la qualité de vie reste limitée par l'absence d'information sur les effectifs de patients dans chaque bras de traitement ; celle des résultats portant sur la fonction sexuelle est également limitée par l'absence de résultats stratifiés en fonction du traitement ADT dont la présence et la durée peuvent contribuer à l'apparition de troubles de la fonction sexuelle.

3.7.2. Boost par curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (31)

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire SF36v2 comportant huit domaines mesurant la santé et le bien-être physique et mental ; trois domaines supplémentaires portant sur les fonctions urinaire, intestinale et sexuelle ont également été ajoutés pour évaluer l'impact des éventuels effets indésirables associés à la radiothérapie.

Les questionnaires ont été remis aux patients avant le début du traitement (score de référence), tous les 4 mois pendant la première année (à partir de la date de début du traitement par privation androgénique), tous les 6 mois pendant les 4 années suivantes, et annuellement par la suite.

Les scores moyens de chaque échelle ont été calculés (de 0 à 100 ; les scores les plus élevés représentant une meilleure qualité de vie) à différents temps de suivi et ont été comparés entre chaque bras de traitement (test de khi-deux) ainsi qu'aux scores de référence (i.e. scores obtenus avant le début du traitement) ; une modification du score de la qualité de vie était considérée comme cliniquement significative si une variation de dix points par rapport au score moyen de référence était observée.

Principaux résultats après un temps de suivi médian de 6 ans (31)

Au cours des quatre premières années de suivi, le taux de réponses aux questionnaires était compris entre 82 % et 95 % pour l'ensemble de la population d'étude, puis entre 74 % et 82 % après 4 ans de suivi (taux de participation dans chaque bras de traitement non renseigné ; l'effectif de départ était de 357 patients). Pour rappel, les modalités du traitement par ADT étaient identiques pour l'ensemble de la population d'étude.

➔ Score de qualité de vie dans le bras RT3D + boost HDD *versus* ED-RT3D seule

- Les scores moyens de référence (i.e. mesuré avant le début du traitement par ADT) de chaque domaine étaient similaires entre les deux bras de traitement.

- Après 12 mois de suivi (i.e. 2 mois après la fin du traitement par radiothérapie), les scores moyens de la fonction physique (7,4 vs 11,6 ; $p = 0,04$), de la vitalité (7,4 vs 12,2 ; $p = 0,02$) de la fonction intestinale (7,4 vs 12,2 ; $p = 0,01$) et de la fonction sexuelle (23,8 vs 30,6 ; $p = 0,02$) étaient significativement plus bas dans le bras RT3D + boost BDD *versus* ED-RT3D respectivement.
- Après 6 ans de suivi, une baisse significativement plus importante des scores moyens de la fonction physique (-15,3 vs - 6,9 ; $p = 0,03$) et de la fonction urinaire (- 3,6 vs - 0,5 ; $p = 0,04$) a été observée dans le bras RT3D+ boost BDD *versus* ED-RT3D respectivement.

➔ **Score de qualité de vie AVANT *versus* APRES radiothérapie dans chaque bras de traitement**

- Après 6 ans de suivi, une baisse statistiquement significative des scores moyens par rapport aux scores de référence a été observée pour l'échelle de l'activité physique (ED-RT3D [-11,4] et RT3D + boost BDD [-15,3]) et de la fonction sexuelle⁵⁵ (ED-RT3D [-15,1] vs et RT3D + boost BDD [-19,2]) dans les deux bras de traitement.
- Aucune différence par rapport au score de référence n'a été observée dans les deux bras pour les scores des sept autres échelles de mesure de la qualité de vie.

Les scores de qualité de vie relatifs aux fonctions physique et urinaire étaient meilleurs chez les sujets traités par ED-RT3D par rapport aux sujets traités par RT3D + boost de curiethérapie à BDD.

Les scores relatifs à l'activité physique et à la fonction sexuelle étaient significativement inférieurs aux scores de référence (i.e. avant traitement) dans les deux bras de traitement.

L'interprétation de ces résultats reste limitée par l'absence d'information sur les effectifs des sujets et leurs répartitions en fonction du bras de traitement et de la période de temps considérée.

3.7.3. Synthèse

Boost de curiethérapie à HDD – Étude d'Hoskin *et al.* (27)

- **Les scores de qualité de vie** (FACT-G, FACT-P et FACT-P-TOI) **étaient similaires dans les deux bras de traitement.**
- **Une dégradation de la fonction érectile post-radiothérapie par rapport à la fonction basale** (i.e. avant traitement) **a été observée dans les deux bras de traitement ; cette différence était statistiquement significative dans le bras RT3D + boost de curiethérapie à HDD.**

Boost de curiethérapie à BDD – Étude ASCENDE-RT (31)

- **Les scores moyens de qualité de vie relatifs aux fonctions physique et urinaire étaient meilleurs chez les sujets traités par ED-RT3D par rapport aux sujets traités par RT3D + boost de curiethérapie à BDD.**
- **Après 6 ans de suivi, les scores moyens relatifs à l'activité physique et à la fonction sexuelle étaient significativement inférieurs aux scores de référence** (i.e. avant traitement) **dans les deux bras de traitement.**

⁵⁵ Le score initial (avant traitement) de la fonction sexuelle était de 58 dans le bras ED-RTE et de 60,5 dans le bras RTE + boost BDD.

3.8. Analyse de la validité clinique et technique des deux ECRs

En raison de l'ancienneté des deux ECRs (24-31), la validité clinique et technique (i.e. applicabilité) de leurs résultats ne peut être garantie ; en effet, de nombreux paramètres, susceptibles d'influencer les résultats d'efficacité oncologique et le profil de toxicité de l'association RTE + boost de curiethérapie et de son comparateur, ne sont pas représentatifs des recommandations et de la pratique actuelle.

3.8.1. Population cible de l'association RTE + boost de curiethérapie

En raison de l'évolution des systèmes de stadification (stade TNM) et de gradation (score ISUP/Gleason) au cours du temps, la population d'étude des deux ECRs n'est que partiellement représentative de la population cible du boost de curiethérapie (telle que définie par les recommandations de l'AFU (8) et de la SFRO (10)), notamment en raison de l'absence de classification des sujets en sous-groupe à risque intermédiaire favorable (i.e. hors champs d'évaluation) et défavorable (i.e. population cible) au moment de la réalisation de ces études. À cela s'ajoute l'inclusion de sujets à faible risque de récurrence (i.e. hors champs d'évaluation) dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27).

3.8.2. Validité clinique de la survie sans récurrence biochimique (SSRB)

En plus des limites méthodologiques (*cf.* section 3.4) liées à la variation de la définition de la récurrence biochimique (RB) au cours du temps et à l'imprécision de sa mesure, la SSRB, désignée comme le critère d'évaluation principal dans les deux ECRs (24-26, 28, 29), n'est désormais plus considérée comme un critère d'évaluation intermédiaire valide pour l'évaluation de l'efficacité des traitements du CaP localisé d'après les résultats de plusieurs études récentes (*cf.* Annexe 5). En effet, la RB n'est que le signe précurseur d'une possible récurrence du CaP qui nécessite d'être investigué par la réalisation d'un bilan d'imagerie voire de biopsie⁵⁶ afin de pouvoir affirmer ou infirmer la récurrence du cancer ; par conséquent, la survenue d'une RB ne reflète pas, à elle seule, une inefficacité du traitement (18, 19).

3.8.3. Validité clinique et technique de l'intervention thérapeutique et de son comparateur

Les deux ECRs (24-31), qui ont été sélectionnés pour l'évaluation de la curiethérapie (HDD ou BDD) utilisée en association avec la RTE, l'ont été après amendement au protocole, en l'absence d'ECR impliquant la technique de RCMI guidée par l'image (technique de référence de RTE recommandée par la SFRO (10) et l'AFU (8)) ; la validité clinique et technique des résultats de ces deux essais impliquant la technique de RT3D s'en trouve ainsi diminuée.

Outre la technique de RT3D, ce sont également les conditions de réalisation technique de la RTE qui diffèrent des recommandations et de la pratique actuelle :

- **Dans l'étude d'Hoskin *et al.* (24-27)** (RT3D+ boost HDD vs RT3D seule), les résultats d'efficacité oncologique et l'incidence des EI du bras comparateur ont pu être sous-estimés en raison de l'utilisation d'une **dose totale d'irradiation à la prostate sous-optimale** (55 Gy) par rapport à la dose conventionnelle comprise entre 74 et 80 Gy. De plus, le schéma de fractionnement utilisé correspondait à un schéma hypo-fractionné modéré réalisé avec une dose de 2,75 Gy/fraction ; or, selon les recommandations actuelles de la SFRO (10), la réalisation d'un hypo-fractionnement implique « *absolument* » une technique de RCMI réalisée avec un guidage par l'image quotidien.

⁵⁶ Les biopsies prostatiques ne peuvent être effectuées qu'après un délai de deux ans chez les patients ayant été traités par radiothérapie ou par curiethérapie.

- Dans l'étude **ASCENDE-RT** (28-31) (RT3D+ boost BDD vs ED-RT3D), le schéma de RT3D du bras comparateur était qualifié de schéma en « *escalade de dose* » par les auteurs au moment de la réalisation de l'étude ; ainsi, la dose totale d'irradiation de 78 Gy/39 fractions (soit 2 Gy/fraction), qui a été utilisée, est conforme à la dose totale d'irradiation standard dite normo-fractionnée utilisée dans la pratique actuelle. Cependant, **l'extension du champ d'irradiation aux aires ganglionnaires** réalisée dans les deux bras de traitement est actuellement controversée et n'est pas validée dans les recommandations (8, 10).
- Dans les deux ECRs, les modalités d'utilisation du traitement par ADT associé à la RTE étaient également non conformes aux recommandations actuelles⁵⁷ (8, 10) (cf. section 3.3.2).
- De surcroît, en raison de leur ancienneté, les deux ECRs n'impliquaient pas non plus l'ensemble des avancées techniques et technologiques (e.g. imagerie multimodale et logiciel informatique) utilisées actuellement pour la réalisation de la planification de la RTE (e.g. définitions des volumes cibles et OARs, dosimétrie) ainsi que les éventuels progrès techniques relatifs à la réalisation de la curiethérapie à BDD et à HDD.

Ainsi, en raison de leur ancienneté, ces deux ECRs fournissent des résultats portant sur l'utilisation de la RT3D associée à un boost de curiethérapie (HDD ou BDD) *versus* RT3D seule.

- **Ces résultats ne sont pas représentatifs des recommandations et de la pratique actuelle au regard de la technique de RTE utilisée, ainsi que de ces conditions de réalisation technique** (dose, schéma de fractionnement, champs d'irradiation, traitement ADT).
- **De surcroît, les deux ECRs n'impliquaient pas non plus l'ensemble des avancées techniques et technologiques** (e.g. imagerie multimodale et logiciel informatique) **actuellement utilisées pour la réalisation de la planification de la RTE** (e.g. définitions des volumes cibles et OARs, dosimétrie), **ainsi que les éventuels progrès techniques relatifs à la réalisation de la curiethérapie à BDD et à HDD.**

⁵⁷ Pour rappel, chez les patients atteints d'un cancer à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence, une hormonothérapie est recommandée en association à la RTE ; elle doit être de courte durée (4 à 6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire défavorable et de longue durée (18 mois à 36 mois) pour ceux à risque élevé.

3.9. Données complémentaires : analyse des études comparatives observationnelles

En l'absence d'ECRs dont les techniques de traitement et les conditions de réalisation sont conformes aux recommandations (8, 10, 11) et à la pratique actuelle, la recherche (Annexe 4) et la sélection bibliographique (Figure 2) ont été élargies aux études comparatives de type observationnel (i.e. études non randomisées). Cette recherche a permis d'identifier cinq études observationnelles comparatives évaluant l'utilisation d'un boost de curiethérapie (BDD ou HDD) associé à une RTE *versus* RTE seule en utilisant la technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI). Il s'agit de deux études prospectives, l'étude CEASAR⁵⁸ (32, 33) et l'étude de Parry *et al.* (34, 35), et de trois études rétrospectives, l'étude d'Abugarib *et al.* (38), l'étude de Spratt *et al.* (37), ainsi que l'étude de Wilder *et al.* (36) dont le volet sécurité a été évalué de manière prospective. Il est à noter que les études ayant utilisé une RT3D ou une RCMI sans préciser dans quelle proportion ces techniques ont été utilisées, n'ont pas été sélectionnées.

Une revue systématique (42), réalisée par l'*European Association of Urology* (EAU), a également été identifiée lors d'une mise à jour de la recherche bibliographique. Cette revue systématique, publiée en 2024, a inclus tous types d'études comparatives (deux ECRs, six études observationnelles prospectives et 64 études rétrospectives) ayant évalué l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie (HDD ou BDD) comparativement à la prostatectomie ou à l'utilisation d'une RTE seule toutes techniques confondues (RT2D⁵⁹, RT3D, RCMI ou stéréotaxie) et quels que soient la dose d'irradiation et le schéma de fractionnement utilisés. Les populations d'études étaient également très hétérogènes incluant des sujets atteints d'un CaP localisé appartenant aux trois groupes à risque de récurrence faible (hors champ d'évaluation), intermédiaire et élevé mais aussi des CaPs localement avancés de stade T3,T4 et N1 (hors champ de cette évaluation) ; de plus, la majorité des études étaient trop anciennes pour permettre de distinguer le groupe à risque intermédiaire favorable (hors champ d'évaluation) du groupe à risque défavorable, conformément aux définitions actuelles.

Ayant été identifiée au décours d'une mise à jour de la recherche bibliographique (i.e. pendant la phase d'analyse des études sélectionnées), cette étude a été utilisée comme un contrôle externe de la sélection bibliographique de cette évaluation :

- Les deux ECRs inclus dans la revue systématique de l'EAU (42) correspondent à l'ECR d'Hoskin *et al.* 2021 (26) (résultats finaux de l'essai) et à la publication des résultats intermédiaires de l'étude ASCENDE-RT (28) (Morris *et al.* 2017) ; ces deux essais ont fait l'objet d'une méta-analyse portant uniquement sur les résultats relatifs à l'évaluation de l'efficacité (SG, SSM, SSRB).
- Deux des six études prospectives incluses dans la revue systématique de l'EAU (42) correspondent à l'étude CEASAR (ayant fait l'objet de deux publications : Pasalic *et al.* (32) et Lee *et al.* (33)) et à l'étude de Parry *et al.* (34) sélectionnées pour ce rapport d'évaluation ; les autres études (Joseph *et al.* (43), Krauss *et al.* (44), Helou *et al.* (45) et De Brian *et al.* (46)) ne correspondant pas aux critères de sélection de cette évaluation (cf. Annexe 6).
- Seule l'étude rétrospective d'Abugarib *et al.* (38), sélectionnée dans cette évaluation, fait partie des 64 études rétrospectives incluses dans la revue systématique (RS) de l'EAU (42). Les études de Wilder *et al.* (36) et de Spratt *et al.* (37), incluses dans la présente évaluation, ne figurent pas parmi les études rétrospectives de la RS de l'EAU (42).

⁵⁸ CEASAR : *Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation*.

⁵⁹ La RT2D était utilisée pour une proportion non renseignée de sujets dans deux études rétrospectives.

3.9.1. Description des études sélectionnées

Technique de curiethérapie

Deux études ont utilisé l'association RTE + boost BDD, il s'agit de l'étude prospective CEASAR (32, 33) et de l'étude rétrospective d'Abugarib *et al.* (2017) (38) ; l'étude rétrospective de Wilder *et al.* (2010) (36) portait sur l'utilisation RTE + boost HDD, et deux études portaient sur les deux techniques de curiethérapie, l'étude prospective de Parry *et al.* (2021) (10,7 % en boost BDD, 89,3 % en boost HDD) (34) et l'étude rétrospective de Spratt *et al.* (2014) (65 % en boost BDD, 35 % en boost HDD) (37) ; seule l'étude de Parry *et al.* (34) fournissait des résultats stratifiés en fonction de la technique de curiethérapie utilisée (cf. Tableau 9).

Technique de radiothérapie externe (RTE)

Les deux études prospectives (32-35) ont utilisé les deux modalités techniques de RTE (RT3D ou RCMI) dans le bras interventionnel et dans le bras comparateur ; l'utilisation de la RCMI restait majoritaire chez plus de 80 % des sujets pour l'étude CEASAR (32, 33) et plus de 50 % des sujets pour l'étude de Parry *et al.* (34). Dans l'étude rétrospective d'Abugarib *et al.* (38), la RCMI était utilisée chez seulement 39 % des sujets dans le bras comparateur (61 % des sujets traités par RT3D), alors que tous les sujets appartenant au bras interventionnel ont été traités par RCMI en association avec un boost de curiethérapie à BDD.

Schéma de dose utilisé dans le bras interventionnel : RTE + boost de curiethérapie à BDD

Dans les quatre études (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34, 35), Abugarib *et al.* (38), Spratt *et al.* (37)), le schéma de dose d'irradiation utilisé pour l'association RTE + boost BDD correspondait à une dose d'irradiation totale de RTE comprise entre 45 et 55 Gy / 22 à 30 fractions et un boost de curiethérapie à BDD réalisé majoritairement *via* des sources d'iode 125 avec une dose comprise entre 90 et 110 Gy ; ce schéma de dose était similaire à celui utilisé dans l'ECR ASCENDE-RT (RT3D à 46 Gy en 23 fractions + boost BDD à 115 Gy) (28-31).

Schéma de dose utilisé dans le bras interventionnel : RTE + boost de curiethérapie à HDD

Il existe une hétérogénéité de pratique entre les trois études (Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36), Spratt *et al.* (37)) concernant les modalités d'utilisation du boost de curiethérapie à HDD, pour lequel la dose totale d'irradiation utilisée était comprise entre 15 et 22,5 Gy réalisée en une à quatre fractions ; soit une dose par fraction comprise entre 5,5 et 7,5 Gy dans les deux études rétrospectives de Wilder *et al.* (36) et de Spratt *et al.* (37), et une fraction unique de 15 Gy dans l'étude prospective de Parry *et al.* (34) ; ces modalités d'utilisation diffèrent également de celles utilisées dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27) où le boost HDD a été réalisé avec une dose totale de 17 Gy réalisée en deux fractions (i.e. 8,5 Gy par fraction).

Concernant la RTE associée au boost HDD, la dose d'irradiation utilisée dans les trois études (34, 36, 37) était plus homogène, avec une dose totale comprise entre 46 et 50,4 Gy utilisant une dose par fraction de 1,8 Gy à 2 Gy ; un schéma de dose hypo-fractionné à 2,5 Gy par fraction a été utilisé chez 43 % des sujets dans l'étude de Parry *et al.* (34) ; pour rappel, la RT3D a été utilisée *via* un schéma de dose hypo-fractionné (2,5 Gy par fraction) dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27) avec une dose totale d'irradiation de 35,75 Gy.

Schéma de dose utilisé dans le bras comparateur : RTE seule

Concernant le bras comparateur, quatre études (étude CEASAR (32, 33), Wilder *et al.* (36), Parry *et al.* (34), Abugarib *et al.* (38)) ont utilisé un schéma de dose d'irradiation standard, soit une dose totale de RTE comprise entre 74 et 80 Gy, administrée *via* un schéma de dose normo-fractionné (entre 1,8 et 2 Gy par fraction). Dans l'étude de Parry *et al.* (34), un schéma de dose hypo-fractionné (2,5 Gy par fraction) a été

utilisé chez 23 % des sujets. Dans l'étude de Spratt *et al.* (37), tous les sujets du bras comparateur ont été traités par une RCMI à haute dose utilisant une dose totale d'irradiation de 86,4 Gy réalisée en 48 fractions (soit 1,8 Gy par fraction). Pour rappel, dans les deux ECRs, la dose totale d'irradiation utilisée dans le bras comparateur correspondait à la dose totale d'irradiation standard dans l'ECR ASCENDE-RT (78 Gy en 39 fractions ; 2 Gy par fraction) (28-31) alors qu'elle était sous-optimale dans l'étude d'Hoskin *et al.* (55 Gy en schéma hypo-fractionné de 2,75 Gy par fraction) (24-27).

Modalité de réalisation de la RTE dans les deux bras de traitement

L'utilisation d'une RTE guidée par l'image concernait plus de 70 % des sujets dans l'étude CEASAR (32, 33) et dans l'étude de Wilder *et al.* (36) ; elle était utilisée chez 45 % des sujets du bras comparateur dans l'étude d'Abugarib *et al.* (38) et chez moins de 5 % des sujets dans l'étude de Spratt *et al.* (37) (information non disponible dans l'étude de Parry *et al.* (34)).

Une **irradiation des aires ganglionnaires** (utilisation hors recommandations) a été réalisée dans trois études (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36)) et concernait une proportion de sujets variant de 9 % à 43 % ; leur répartition était déséquilibrée entre les deux bras de traitement avec une proportion plus élevée dans le bras comparateur RTE seule *versus* RTE + boost BDD dans l'étude CEASAR (32, 33) (18 % *vs* 10 % respectivement ; $p = 0,040$) ainsi que dans l'étude de Wilder *et al.* (36) (43 % *vs* 29 % ; pas de test comparatif) ; dans l'étude de Parry *et al.* (34), la proportion de sujets ayant reçu une irradiation des aires ganglionnaires était également différente selon le bras de traitement, elle était de 15,4 % dans le bras RTE + boost HDD, 9,7 % dans le bras RTE + boost BDD et de 12,8 % dans le bras RTE seule (pas de test comparatif). L'irradiation des aires ganglionnaires n'a pas été réalisée dans les études d'Abugarib *et al.* (38) et de Spratt *et al.* (37).

Population d'étude

Dans les cinq études observationnelles, la population d'étude n'était que partiellement représentative de la population cible du boost de curiethérapie (i.e. CaP à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence). Ainsi, l'étude CEASAR (32, 33) et l'étude de Wilder *et al.* (36), qui portaient sur les trois groupes à risque de récurrence (faible, intermédiaire et élevé), incluaient une proportion élevée de sujets à faible risque (30 % dans l'étude CEASAR, entre 23 % et 46 % dans l'étude Wilder *et al.*). L'étude de Parry *et al.* (34) incluait uniquement des sujets à risque intermédiaire (40,5 %) et élevé (59,5 %) de récurrence mais le groupe à risque élevé comportait des sujets atteints d'un CaP localement avancé (36 à 57 % en stade T3/T4 ; 4 % à 6 % en stade N1 ; hors population cible). Les études d'Abugarib *et al.* (38) et de Spratt *et al.* (37) portaient uniquement sur les sujets à risque intermédiaire avec près de 30 % de CaPs à risque intermédiaire favorable (hors champs d'évaluation) dans l'étude d'Abugarib *et al.* (38) ; la proportion de CaPs à risque intermédiaire favorable et défavorable n'a pas été renseignée dans l'étude de Spratt *et al.* (37) (cf. Tableau 10).

Caractéristiques cliniques de la population d'étude à l'inclusion

Il existe des différences dans la répartition des caractéristiques basales (i.e. à l'inclusion dans l'étude) des sujets dans les cinq études. Les sujets étaient généralement plus jeunes, présentaient une meilleure fonction urinaire basale⁶⁰ (étude CEASAR (32, 33), Wilder *et al.* (36), Parry *et al.* (34)) ainsi que des facteurs pronostiques du CaP moins sévères par rapport aux sujets du bras comparateur (cf. Tableau 10).

⁶⁰ Pour l'étude CEASAR (32, 33), dans le bras RTE + boost BDD *vs* RTE respectivement : score EPIC 91 *vs* 88 pour la fonction urinaire irritative. Pour l'étude de Parry *et al.* (34), la proportion de sujets ayant subi une intervention génito-urinaire un an avant la radiothérapie était de 2,7 % dans le bras RTE + boost BDD, 4,2 % dans le bras RTE + boost HDD et 6,1 % dans le bras RTE seule. Dans l'étude de Wilder *et al.* (36), 3 % des sujets avaient un trouble de la fonction urinaire dans le bras RTE + boost HDD *vs* 14 % dans le bras RTE seule.

Les données relatives aux éventuelles comorbidités des patients inclus ont été renseignées de manière très succincte dans trois études⁶¹ (étude CEASAR (32, 33), Wilder *et al.* (36), Parry *et al.* (34)) et non pas été renseignées dans les deux autres études.

Utilisation d'une hormonothérapie (ADT) associée à la radiothérapie

La proportion de sujets traités par ADT était également déséquilibrée entre les deux bras de traitement dans les quatre études (32, 33, 36-38) ayant renseigné cette information (NR pour l'étude Parry *et al.* (34)).

Elle était plus élevée dans le bras comparateur RTE seule *versus* RTE + boost de curiethérapie dans trois études (étude CEASAR (32, 33), Spratt *et al.* (37) et Wilder *et al.* (36)) ; cette différence était statistiquement significative dans deux études (étude CEASAR (32, 33), Spratt *et al.* (37)). Dans l'étude d'Abugarib *et al.* (38), la proportion de sujets traités par ADT était statistiquement plus élevée dans le bras RTE + boost BDD (35,6 % vs 25 % ; p = 0,008).

⁶¹ Pour l'étude CEASAR (32, 33), dans le bras RTE+ boost BDD vs RTE respectivement : 72 % vs 58 % avec un score IPSS ≤ 4 et 28 % vs 42 % avec un score IPSS ≥ 5 . Pour l'étude de Parry *et al.* (34), 19 % des sujets avaient un score de Charlson ≥ 1 dans le bras RTE vs 16 % dans le bras RTE+ boost BDD et 13 % dans le bras RTE + boost HDD. Dans l'étude de Wilder *et al.* (36), 9 % des sujets avaient un diabète dans le bras RTE + boost HDD vs 18 % dans le bras RTE seule.

Tableau 9. Description des conditions de réalisation technique du bras RTE + boost de curiethérapie (CT) et du bras comparateur RTE seule

	Étude CEASAR		Parry <i>et al.</i>			Abugharib <i>et al.</i>		Wilder <i>et al.</i>		Spratt <i>et al.</i>	
Effectif total	695		54 642			579		284		870	
Bras de traitement	RTE + Boost CT	RTE seule	RTE + Boost CT		RTE seule	RTE + Boost CT	RTE seule	RTE + Boost CT	RTE seule	RTE + Boost CT	RTE seule
Effectifs (%)	16	84	0,6	5,1	94,3	33	67	84,5	15,5	46	54
Boost de curiethérapie											
Technique	BDD	-	BDD	HDD	-	BDD	-	HDD	-	BDD 65 % HDD 35 %	-
Dose en Gy	80 à 110	-	110 Gy	15 Gy en une fraction	-	90 à 108	-	22 Gy en quatre fractions	-	- BDD : 100 à 110 - HDD : 16 à 22 Gy en 3 fractions	-
Radiothérapie externe (RTE)											
Technique RCMi (%)	85	83	55,5	54,4	67	100	61,3	100	100	100	100
Technique RT3D (%)	15	17	44,5	45,6	33	-	38,7	-	-	-	-
Dose totale d'irradiation en Gy	45 à 52,5	76 à 79,2	44 à 50,4	46 Gy (44,3 %) 37,5 Gy (43,3 %)	74 Gy (76,8 %) 60 Gy (23,2 %)	45 à 55	77,5	50,4	79 à 81	45 à 50,4	86,4
Dose par fraction entre 1,8 et 2 Gy (%)	NR	NR	100	44,3	76,8	100	100	100	100	100	100
Dose par fraction > 2 à Gy (%) *	NR	NR	NA	43,3	23,2	-	-	-	-	-	-
Guidage par image (%)	79	86	NR	NR	NR	NR	45	100	100	< 5	
Irradiation des aires ganglionnaires (%)	10	18	9,7	15,4	12,8	0	0	29	43	0	0

*Correspond à un schéma de dose hypofractionné

Tableau 10. Caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population d'étude à l'inclusion pour les cinq études observationnelles

Étude Type d'étude, Pays Période d'inclusion	Étude CEASAR Prospective, Etats-Unis 2011-2012		Parry <i>et al.</i> Prospective, Royaume-Uni 2010-2016			Abugharib <i>et al.</i> Rétrospective, Etats-Unis 1995-2012		Wilder <i>et al.</i> Rétrospective, Etats-Unis 2003-2008		Spratt <i>et al.</i> Rétrospective, Etats-Unis 1997-2010	
Bras de traitement	BDD + RTE	RTE	BDD + RTE	HDD + RTE	RTE	BDD + RCMI	RTE	HDD + RCMI	RCMI	BDD ou HDD + RCMI	RCMI
Nb de sujets (%)	112 (16)	583 (84)	330 (0,6)	2765 (5)	51547 (94)	191 (33)	388 (67)	240 (84)	44 (15)	400 (46)	470 (54)
Age médian [IC]	66 [60-71]	69 [64-74]	71 [66-75]			66,7 [NR]	66,8 [NR]	71 [47-88]	72 [54-83]	67 [62-72]	70 [64-74]
Temps de suivi mé- dian (en mois) [IC]	73 [63-78]		56,9 [38-80]	55,5 [40-75]	57,5 [41-77]	91 [NR]	90 [NR]	27 [2-61]	22 [3-66]	63,6 [40-90]	63,2 [44-89]
Classification du cancer de la prostate en groupe à risque de récidence (%)											
Risque faible	31	29	0	0	0	0	0	42	23	0	0
Risque intermédiaire	45	46	40,5			100	100	41	50	100	100
Favorable	-	-	-	-	-	29,3	33,5	-	-	-	-
Défavorable	-	-	-	-	-	70,7	66,5	-	-	-	-
Risque élevé	24	25	59,5			0	0	17	27	0	0
PSA (µg/ml) (%)											
< 10	91	80	-	-	-	79,1	67,8	77	61	82,8	67,7
10 ≤ PSA ≤ 20	7	15	-	-	-	20,9	32,2	18	30	17,3	32,3
> 20	2	6	-	-	-	0	0	5	9	0	0
Groupe ISUP (Score de Gleason) (%)											
Groupe 1	34	34	10,2	6,5	9,4	7,9	16	50	39	10	13
Groupe 2 ou 3	47	49	-	-	-	92,1	84	37	41	90	87
ISUP2 :7(3+4)	36	34	46,7	24,9	31,3	58,6	53,1	-	-	-	-
ISUP3 :7(4+3)	11	15	21,9	25,5	20,9	33,5	30,9	-	-	-	-
Groupe > 3	20	17	21,3	43,1	38,4	0	0	13	21	0	0
Stade TNM (%)											
≤ T1c ou T2a	77 ^a	73 ^a	10,4 ^a	11 ^a	13,6 ^a	80,6	78,9	97,5	95,4	79,3	81,7
T2b/T2c	23 ^b	27 ^b	57,1 ^b	35,5 ^b	43,8 ^b	19,4	21,1	0,4	2	20,8	18,3
T3 – T4	-	-	36	57	47	NA	NA	1,6 ^c	2 ^c	NA	NA
Node stade 1	-	-	3,7	5,2	6,2	-	-	-	-	-	-
Déprivation androgénique (ADT) (%)											
Oui	16	46	-	-	-	35,6	25	38	45	30	48,7
Non	84	54	-	-	-	64,4	75	62	55	70	51,3

a : % de sujets en stade T1 sans précision ; b : % de sujets en stade T2 sans précision ; c Tous les sujets sont en stade T3a

3.9.2. Évaluation de l'efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité (SG, SSM, SSRB) étaient disponibles dans quatre études (étude CEASAR (32, 33), Abugharib *et al.* (38), Spratt *et al.* (37), Wilder *et al.* (36)) ; une seule étude (étude CEASAR (32, 33)) a évalué la survie globale (critère principal d'évaluation), deux études (Abugharib *et al.* (38), Spratt *et al.* (37)) ont évalué la survie sans métastases (critère de substitution de la SG) et trois études (Abugharib *et al.* (38), Wilder *et al.* (36), Spratt *et al.* (37)) la SSRB (critère d'évaluation secondaire).

Survie globale

Comme dans l'ECR ASCENDE-RT (28, 29), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement en matière de **survie globale** après un temps de suivi médian de 5 ans (95,2 % dans le bras RTE + boost BDD *versus* 92,8 % dans le bras RTE ; $p = 0,20$) dans l'étude CEASAR (32, 33). Il convient de souligner que ce temps de suivi est trop court pour l'évaluation de la SG qui requiert un minimum de suivi de 10 ans (*cf.* Annexe 5).

Survie sans métastase

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement en matière de survie sans métastase (temps de suivi médian de 7 ans) dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38) (95,2 % dans le bras RTE + boost BDD *versus* 98,3 % dans le bras RTE seule ; $p = 0,2$). Il convient de rappeler que la majorité des sujets du bras comparateur ont été traités par RT3D alors que tous les sujets du bras boost de curiethérapie ont été traités par RCMI, ce qui remet en question la comparabilité entre les deux bras de traitement. De plus, la proportion des données de censures, calculable à 6 ans de suivi, était importante et était deux fois plus élevée dans le bras RCMI + boost BDD (estimée à 50 %) par rapport au bras comparateur RCMI ou RT3D seule (estimée à 25 %) ; cela remet également en question la comparabilité entre les deux bras de traitement.

Les résultats de l'étude de Spratt *et al.* (37) portant sur les deux techniques de boost de curiethérapie (BDD et HDD ; résultats non stratifiés) ont montré une meilleure **SSM** dans le bras **RCMI + boost BDD ou HDD *versus* RCMI seule** (97 % *vs* 93 %) ; cependant, cette comparaison, réalisée après 7 ans de suivi, montrait une différence à la limite de la significativité statistique ($HR = 0,45$ [0,20 – 0,99] ; $p = 0,05$), sachant que les courbes de survie étaient superposées jusqu'à 6 ans de suivi. Ainsi, au temps de suivi médian (5 ans), la SSM était similaire dans les deux bras de traitement, de l'ordre de 98 %⁶². Pour rappel, les résultats d'une analyse de survie sont moins fiables au-delà du temps de suivi médian en raison de la présence de censures de fin d'étude ; aucune information concernant l'origine et les données nécessaires au calcul des censures n'a été renseignée par les auteurs.

Survie sans récurrence biochimique

Comme pour les deux ECRs, l'étude d'Abugharib *et al.* (38) (RCMI + boost BDD *versus* RCMI ou RT3D seule) et l'étude de Spratt *et al.* (37) (RCMI + boost BDD *versus* RCMI) ont montré une amélioration statistiquement significative du contrôle biochimique dans le **bras RCMI + boost de curiethérapie BDD** par rapport au bras comparateur RTE seule. Dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38), l'analyse stratifiée en fonction du groupe à risque intermédiaire favorable et défavorable montrait que cette différence statistiquement significative concernait uniquement les CaPs à risque intermédiaire défavorable (92 % dans le bras RCMI + boost BDD *versus* 82 % dans le bras RCMI ou RTE3D seule ; $p = 0,017$). La proportion de censures, uniquement calculable pour l'étude d'Abugharib *et al.* (38), était importante et plus élevée dans le bras RCMI + boost BDD que dans le bras comparateur (RCMI ou RT3D seule) ; elle était estimée

⁶² Estimation réalisée graphiquement, à partir de la courbe de survie publiée dans l'étude de Spratt *et al.* (37).

respectivement à 50 % *versus* 25 % dans le groupe à risque intermédiaire favorable et à 30 % *versus* 20 % dans le groupe à risque intermédiaire défavorable.

Les résultats de l'étude de Wilder *et al.* (36), évaluant l'**association RCMI + boost HDD**, ont montré un résultat différent, avec une absence de différence statistiquement significative observée entre les deux bras de traitement, quel que soit le groupe à risque intermédiaire ou élevé de récurrence après 3 ans de suivi. Les données de censures, représentées graphiquement sur la courbe de survie, étaient présentes pendant toute la période de suivi et étaient en nombre plus élevé dans le bras RCMI + boost HDD *versus* RCMI seule.

3.9.3. Evaluation de la sécurité

Seules deux études (l'étude de Wilder *et al.* (36) et l'étude de Spratt *et al.* (37)) ont évalué la toxicité aiguë (urinaire et digestive), alors que la toxicité tardive (urinaire et digestive) a été évaluée dans les cinq études. La mesure des EIs a été réalisée par un clinicien *via* le système de gradation de la CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dans trois études (Wilder *et al.* (36), Abugharib *et al.* (38), Spratt *et al.* (37)). Dans l'étude prospective CEASAR (32, 33), les EIs ont été rapportés *via* l'utilisation du questionnaire EPIC-26 adressé aux patients (PROM⁶³) ; les deux modalités d'évaluation (clinique et PROM) ont été réalisées avec les mêmes échelles de mesure (CTCAE et EPIC-26) dans l'étude prospective de Parry⁶⁴ *et al.* (34). Pour rappel, l'évaluation de la toxicité a été réalisée de manière prospective dans l'étude de Wilder *et al.* (36).

Les résultats portant sur l'évaluation de la toxicité tardive urinaire et digestive sont résumés dans le Tableau 11.

➔ Boost de curiethérapie à BDD

Comme dans l'ECR ASCENDE-RT (30), la **toxicité urinaire tardive était significativement plus élevée dans le bras RTE + boost BDD dans les trois études** (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Abugharib *et al.* (38)) ayant évalué cette technique de curiethérapie :

- Il convient de souligner que le choix du traitement par boost de curiethérapie était orienté par une meilleure fonction urinaire basale des sujets dans l'étude de Parry *et al.* (34) ; une proportion plus élevée de sujets présentait également une meilleure fonction urinaire basale dans l'étude CEASAR (32, 33) ; cette information n'était pas renseignée dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38).
- Dans l'étude de Parry *et al.* (34), les résultats obtenus *via* l'utilisation des PROMs étaient similaires aux résultats cliniques et montraient que seuls les EIs urinaires tardifs de type irritatif étaient significativement plus élevés dans le bras RTE + boost BDD ; les troubles de la continence urinaire étant similaires entre les deux bras de traitement.

Contrairement à l'ECR d'ASCENDE-RT (30), la **toxicité digestive tardive était significativement plus élevée dans le bras RTE + boost BDD** dans les deux études, l'étude CEASAR (32, 33) (EIs PROMs modérés à sévères) et l'étude de Parry *et al.* (34) (EIs grade ≥ 2), alors que les résultats de l'étude d'Abugharib *et al.* (EIs grade ≥ 2) (38) étaient convergents avec l'ECR ASCENDE-RT (30) ayant conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement.

⁶³ PROM : *Patient-reported outcome measures*.

⁶⁴ Il est à noter que les résultats obtenus *via* PROMs concernaient seulement 23 % de la population d'étude (77 % de réponses) ; les questionnaires ayant été envoyés aux sujets inclus entre 2014 et 2016 ($\approx 15\,000$ sujets). Les résultats de ces PROMs ont fait l'objet d'une deuxième publication de Parry *et al.* en 2021, où seuls les résultats comparatifs de l'association RTE + boost HDD *versus* RTE seule ont été présentés ; un score de qualité de vie a également été mesuré dans cette étude.

Il convient de souligner le manque de comparabilité entre les deux bras de traitement dans deux études, en raison des différentes techniques de RTE utilisées :

- dans l'étude de Parry *et al.* (34), la proportion de sujets traités par une technique de RT3D était plus élevée dans le bras RTE + boost BDD (45 % en RT3D et 55 % en RCMI) par rapport au bras RTE seule (33 % en RT3D et 67 % en RCMI) ;
- dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38), l'utilisation de la RCMI était exclusive dans le bras interventionnel RTE + boost à BDD, tandis que l'utilisation de la RT3D seule était majoritaire dans le bras comparateur (61,3 % en RT3D seule ; 38,7 % en RCMI seule).

Les données de censures étaient uniquement calculables dans l'étude de Parry *et al.* (34) où elles étaient en proportion élevée et déséquilibrée entre les deux bras de traitement, de l'ordre de 43 % dans le bras RTE + boost BDD, et de l'ordre de 49 % dans le bras RTE seule. Dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38), leurs représentations graphiques montraient qu'elles étaient présentes pendant toute la durée du suivi et qu'elles étaient en nombre élevé dans les deux bras de traitement. Aucune information concernant les censures n'a été renseignée dans l'étude CEASAR (32, 33).

→ Boost de curiethérapie à HDD

Les résultats portant sur la **toxicité urinaire tardive** des deux études ayant évalué la technique de boost à HDD étaient divergents :

- L'étude de Parry *et al.* (34) a montré que la **toxicité urinaire tardive** (Els de Grade ≥ 2) était **significativement plus élevée dans le bras RTE (RCMI ou RT3D) + boost HDD versus RTE (RCMI ou RT3D) seule**. Les résultats obtenus *via* l'utilisation des PROMs étaient similaires et montraient que seuls les Els urinaires tardifs de type irritatif étaient significativement plus élevés dans le bras RTE + boost HDD ; les troubles de la continence urinaire étant similaires entre les deux bras de traitement.
- L'étude de Wilder *et al.* (36) a conclu à une **absence de différence statistiquement significative** entre le bras RCMI + boost HDD *versus* RCMI seule (Els de Grade ≥ 2). Il est à noter que les sujets du bras RCMI + boost HDD présentait une fonction urinaire basale meilleure par rapport aux sujets du bras RCMI seule.

Dans ces deux études (34, 36), la **toxicité digestive tardive** était **similaire** entre les deux bras de traitement.

L'étude de Wilder *et al.* (36), ayant évalué la toxicité aiguë urinaire et digestive, a conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement.

Les données de censures calculées dans l'étude de Parry *et al.* (34) étaient en proportion élevée et déséquilibrée entre les deux bras de traitement, de l'ordre de 50 % dans le bras RTE + boost HDD et de l'ordre de 49 % dans le bras RTE seule. Dans l'étude de Wilder *et al.* (36), leurs représentations graphiques montraient qu'elles étaient présentes pendant toute la durée du suivi et qu'elles étaient en nombre plus élevé dans le bras RCMI + boost HDD *versus* RCMI seule.

Pour rappel, les résultats portant sur la toxicité urinaire et digestive (aiguë et tardive) étaient similaires entre les deux bras traitements dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-26).

→ RCMI + boost à HDD ou à BDD *versus* RCMI seule à haute dose (86,4 Gy)

L'étude observationnelle de Spratt *et al.* (37) ayant utilisé une dose totale d'irradiation supérieure à la dose conventionnelle dans le bras comparateur (RCMI seule à 86,4 Gy) a conclu à une augmentation statistiquement significative de la toxicité aiguë urinaire (grade 2 et 3) et digestive (grade 2) dans le bras RCMI + boost BDD ou HDD (résultats non stratifiés) *versus* RCMI seule et à une toxicité urinaire et

digestive tardive de grade ≥ 2 similaire entre les deux bras de traitement après un temps de suivi médian de 5 ans ; bien que non statistiquement significative, l'incidence cumulée des Els tardifs de grade 2 était plus élevée dans le bras RCMI + boost de curiethérapie pendant toute la durée de suivi. Aucune donnée permettant le calcul des proportions de censures n'a été renseignée.

3.9.4. Évaluation de la fonction érectile

Aucune différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement n'a été mise en évidence en ce qui concerne l'évaluation de la fonction érectile dans les deux études ayant évalué ce critère (étude CEASAR (32, 33) et Wilder *et al.* (36)). Il convient de souligner que la fonction érectile basale (au moment de l'inclusion dans l'étude) des sujets du bras RTE + boost BDD était meilleure que celle des sujets du bras RTE seule, ce qui remet en question la comparabilité des deux groupes de traitement.

Comme dans les deux ECRs, une **dégradation de la fonction érectile** a été observée par rapport à la fonction érectile basale (i.e. avant traitement) dans les deux bras de traitement. Dans l'étude CEASAR (32, 33), le score mesuré après 5 ans de suivi était abaissé de 27 points par rapport au score basal dans le bras RTE + boost BDD (score EPIC initial à 65) et de 30 points dans le bras RTE seule (score EPIC initial à 58) ; dans l'étude de Wilder *et al.* (36), la probabilité de présenter un trouble de la fonction érectile était de 17 % dans le bras RCMI + boost HDD *versus* 15 % dans le bras RCMI seule ($p = 0,58$).

3.9.5. Évaluation de la qualité de vie des patients

L'évaluation de la qualité de vie, portant sur l'évaluation de la fonction physique, de l'énergie, de la fatigue et du bien-être émotionnel, était similaire entre les deux bras de traitement après 5 ans de suivi dans l'étude CEASAR (32, 33).

Dans l'étude de Parry *et al.* (34), les résultats portant sur la qualité de vie étaient présentés de manière très succincte. Les scores de qualité de vie (mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression) étaient significativement meilleurs dans le bras RTE + boost HDD *versus* RTE seule (différence de 0,03 ; IC à 95 % : 0,02 à 0,04 ; $p < 0,001$) ; les données concernant le bras RTE + boost BDD n'ont pas été publiées.

3.9.6. Analyse du risque de biais

L'analyse du risque de biais des cinq études observationnelles comparatives a été réalisée *via* la grille d'évaluation ROBINS-1⁶⁵.

Cette analyse a conclu à un **risque de biais global** élevé à très élevé (*cf.* Annexe 7) pour l'ensemble des études, signifiant que leurs résultats sont fortement susceptibles de différer des résultats effectifs de la pratique. Ce risque de biais élevé est inhérent à la typologie des études observationnelles où l'absence de randomisation peut induire des biais de sélection de la population d'étude pouvant remettre en question la comparabilité des deux groupes de traitement. Dans les cinq études observationnelles sélectionnées, la comparabilité des deux groupes de traitement est tout d'abord remise en question par des effectifs fortement déséquilibrés entre les deux bras de traitement (*cf.* Tableau 10). Ainsi, l'effectif des sujets du bras comparateur (RTE seule) était considérablement plus élevé par rapport à celui du bras interventionnel (RTE + boost de curiethérapie) dans quatre études : dans l'étude de Parry *et al.* (34), il était de 94,3 % *versus* 5,7 %, dans l'étude CEASAR (32, 33) il était de 84 % *versus* 16 %, dans l'étude d'Abugarib *et al.* (38) il était de 67 % *versus* 33 %, et dans l'étude de Spratt *et al.* (37) il était de 54 % *versus* 46 %. A l'inverse dans l'étude de Wilder *et al.* (36), l'effectif des sujets du bras

⁶⁵ <https://methods.cochrane.org/robins-i>.

RCMI + boost HDD était largement supérieur à celui du bras comparateur (84,5 % *versus* 15,5 % respectivement).

Des différences dans la répartition des caractéristiques basales (i.e. à l'inclusion dans l'étude) des sujets ont également été mise en évidence dans les cinq études, traduisant un biais de sélection en faveur des sujets traités par RTE + boost de curiethérapie. Les sujets étaient généralement plus jeunes, présentaient une meilleure fonction urinaire basale (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36)) ainsi que des facteurs pronostiques du CaP moins sévères par rapport aux sujets du bras comparateur (cf. Tableau 10). Ce biais de sélection a été explicitement énoncé par les auteurs dans deux études : celle de Parry *et al.* (34), où le choix du traitement par boost de curiethérapie était orienté par une meilleure fonction urinaire basale des sujets, et celle de Wilder *et al.* (36), où les sujets présentant un CaP de stade plus avancé (risque d'envahissement des vésicules séminales ≥ 20 à 30 %) étaient systématiquement traités par RTE seule.

Les différentes modalités d'utilisation du traitement par ADT ainsi que la variabilité des conditions de réalisation de la RTE (e.g. dose et schéma d'irradiation, utilisation de la RT3D, RTE guidée par l'image, irradiation des aires ganglionnaires) représentent également de nombreuses sources d'hétérogénéité pouvant compromettre la comparabilité entre les deux bras de traitement (cf. Tableau 9).

Enfin, comme pour les deux ECRs, il existe un risque de biais élevé lié aux données de censures. Pour les cinq études, l'absence d'information sur leurs origines ne permet pas de vérifier l'hypothèse de censure non informative conditionnant la validité des résultats des analyses de survie. Dans les trois études (Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36), Abugharib *et al.* (38)), ayant présenté des informations⁶⁶ suffisantes pour estimer leurs proportions et leurs répartitions au cours de la période de suivi, les proportions élevées constatées remettent en question les différences statistiquement significatives observées et laissent entrevoir un risque de surestimation des résultats de survie relatifs à l'efficacité et de sous-estimation de l'incidence des EIs. La présence d'un déséquilibre important dans la répartition des données de censure entre les deux bras de traitement remet également en question la comparabilité des deux bras de traitement.

3.9.7. Analyse de la validité clinique et technique des études

Par rapport aux deux ECRs analysés (24-31), la validité clinique et technique des résultats des cinq études comparatives observationnelles est améliorée en raison de l'utilisation de la RCMI, bien qu'une partie, minoritaire des sujets ait été traitée par RT3D dans trois études : l'étude CEASAR (32, 33), l'étude de Parry *et al.* (34) et celle d'Abugharib *et al.* (38). Contrairement aux deux ECRs (24-31), les doses totales d'irradiation et les schémas de fractionnement utilisés dans le bras comparateur (RTE seule) étaient conformes aux recommandations en vigueur (8, 10) pour la majorité des études (à l'exception de l'étude de Spratt *et al.* (37)).

Cependant, en raison de l'ancienneté de l'ensemble des études, dont trois (Abugharib *et al.* (38), Wilder *et al.* (36), Spratt *et al.* (37)) ayant notamment débuté les inclusions des sujets à la fin des années 1990 ou au début des années 2000, plusieurs paramètres, susceptibles d'influencer les résultats d'efficacité oncologique et le profil de toxicité de l'association RTE + boost de curiethérapie et de son comparateur, ne sont pas représentatifs des recommandations (8, 10) et de la pratique actuelle. Ainsi, il convient de souligner notamment l'utilisation partielle du guidage par l'image, la réalisation d'une irradiation des

⁶⁶ Les données de censures ont pu être calculées pour l'étude de Parry *et al.* (proportion comprise entre 43 et 51 % dans le bras RTE + boost HDD, entre 36 % et 43 % dans le bras RTE + boost BDD, et 49 % dans le bras RTE seule) et pour les résultats relatifs à l'efficacité pour l'étude d'Abugharib *et al.* (38) (50 % de censures dans le bras RCMI + boost BDD *versus* 25 % dans le bras RTE seule) ; les censures étaient représentées graphiquement pour les résultats relatifs à la sécurité dans l'étude d'Abugharib *et al.* et pour l'ensemble des résultats dans l'étude de Wilder *et al.* (36). Aucune information n'a été transmise par les auteurs dans l'étude de Spratt *et al.* (37) et dans l'étude CEASAR (32, 33).

aires ganglionnaires pour une partie des sujets dans trois études (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36)) ainsi qu'une hétérogénéité de pratique dans les modalités d'utilisation du traitement par ADT.

Concernant les populations d'étude, il convient de noter, à l'image des deux ECRs, l'absence de classification des sujets en sous-groupe à risque intermédiaire favorable (i.e. hors champ d'évaluation) et défavorable (i.e. population cible) dans la majorité des études, à l'exception de celle d'Abugharib *et al.* (38), ainsi que l'inclusion de sujets à faible risque (i.e. hors champ d'évaluation) dans l'étude CEASAR (32, 33) et dans l'étude de Wilder *et al.* (36), et de sujets à très haut risque de récurrence dans l'étude de Parry *et al.* (34) (i.e. hors champ d'évaluation).

Ainsi, malgré l'utilisation d'une RCMI et de doses totales d'irradiation conformes aux standards actuels, les cinq études comparatives observationnelles ne reflètent pas complètement la pratique et les recommandations actuelles (8, 10) de la radiothérapie en France.

Tableau 11. Résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité urinaire et digestive pour les cinq études observationnelles

	Etude CEASAR		Parry <i>et al.</i>			Abugharib <i>et al.</i>		Wilder <i>et al.</i>		Spratt <i>et al.</i>	
	Prospective Etats-Unis		Prospective Royaume-Uni			Rétrospective Etats-Unis		Rétrospective Etats-Unis		Rétrospective Etats-Unis	
Effectif total	695		54 642			579		284		870	
Bras de traitement	Boost BDD	RTE seule	Boost BDD	Boost HDD	RTE seule	Boost BDD	RTE seule	Boost HDD	RCMI seule	BDD ou HDD	RCMI seule
Nb patients (%)	112 (16)	583 (84)	330 (0,6)	2 765 (5,1)	51 547 (94,3)	191 (33)	388 (67)	240 (84,5)	44 (15,5)	400 (46)	470 (54)
Temps de suivi mé- dian (en mois)	73 [63-78]	73 [63-78]	56,9 [38-80]	55,5 [40-75]	57,5 [41-77]	91 [NR]	90 [NR]	27 [2-61]	22 [3-66]	63,6 [40-90]	63,2 [44-89]
Temps de mesure	A 5 ans		A 5 ans			A 6 ans		A 3 ans		A 7 ans	
Toxicité urinaire tardive											
Grade des Els	Score EPIC 26		Grade ≥ 2			Grade 3		Grade ≥ 2		Grade 2 et 3	
Incidence cumulée	Différence de score de 4,5 points en défaveur de bras RTE + boost BDD		15,8 %	16,6 %	10,4 %	3,6 %	1,4 %	22 % [13-31]	13 % [0-31]	21,2 %	19,4 %
										Grade 2	Grade 2
										1,4 %	3,1 %
										Grade 3	Grade 3
Résultats tests sta- tistiques	p = 0,025		p < 0,001			p = 0,026 HR = 3,48 [1,1-11,1]		p = 0,26		p = 0,14 et p = 0,74	
Toxicité digestive											
Grade des Els	Score EPIC 26		Grade ≥ 2			Grade ≥ 2		Grade ≥ 2		Grade 2 et 3	
Incidence cumulée (%)	Différence de score de 4,1 points (à 3 ans) et 2,1 points (à 5 ans) en défaveur du bras RTE + boost BDD		32,2 %	16,7 %	18,7 %	33,1 %	31,2 %	20 % [12-28]	8 % [0-20]	4,1 %	4,6 %
										Grade 2	Grade 2
										1,4 %	0,4 %
										Grade 3	Grade 3
Résultats tests sta- tistiques	p = 0,027 à 3 ans ; p = 0,24 à 5 ans		p < 0,001			p = 0,45 HR = 0,89 [0,7-1,2]		p = 0,22		p = 0,89 et p = 0,36	

4. Opinions externes recueillies durant cette évaluation

4.1. Groupe d'experts professionnels

La position d'un groupe d'experts professionnels a été recueillie *via* l'envoi d'un questionnaire ; leurs réponses ont intégralement été retranscrites en Annexe 8. Est présentée ci-après la synthèse des réponses apportées aux affirmations qui ont été soumises à cotation⁶⁷ et qui permettent de refléter leur opinion collective sur les résultats de l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'association RTE + boost de curiethérapie comparativement à la RTE seule.

➔ Résultats de la recherche systématique bibliographique

Les experts consultés n'ont pas connaissance d'essais contrôlés randomisés (ECR) ou d'études observationnelles comparatives pertinents répondant aux critères de sélection définis dans le protocole d'évaluation⁶⁸, qui n'aient pas été identifiés par la recherche systématique de la HAS (*cf.* Annexe 8).

➔ Évaluation de l'efficacité clinique

AFFIRMATION SOUMISE A COTATION

« Les études ayant évalué l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD versus RTE seule n'ont pas démontré un gain d'efficacité du boost de curiethérapie à BDD ou à HDD (faible niveau de preuve) ».

Cette affirmation s'appuie sur les résultats de l'évaluation de l'efficacité clinique ayant conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitements en matière de survie globale (SG) et de survie sans métastase (SSM) ; les seuls résultats ayant montré une amélioration de l'efficacité du boost de curiethérapie (BDD ou HDD) sont relatifs à la survie sans récurrence biochimique, qui n'est pas un critère d'évaluation validé pour l'évaluation des traitements du CaP localisé.

L'ensemble des experts a validé cette affirmation (médiane à 8 [5-9] ; affirmation appropriée avec accord relatif des onze experts ; deux experts « *sans opinion* »).

Un expert oncologue radiothérapeute a indiqué que cette affirmation était globalement valide, tout en soulignant que la radiothérapie externe à dose élevée (78-80 Gy), actuellement considérée comme un standard, n'a démontré son bénéfice clinique fondé que sur le critère de la rechute biochimique.

Un expert urologue, en accord avec cette affirmation, a, quant à lui, souligné que « *la récurrence biochimique, seul critère positif, n'avait pas d'intérêt clinique* ».

Un deuxième expert urologue a également exprimé son accord avec cette conclusion en soulignant le manque d'essais prospectifs randomisés exploitables.

⁶⁷ Affirmations soumises à cotation utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (*cf.* Annexe 8).

⁶⁸ Le protocole d'évaluation de ce rapport ([note de cadrage](#)) a été relu et validé par les parties prenantes professionnelles (CNP), par les associations de patients et par les institutions publiques.

➔ Évaluation de la sécurité

AFFIRMATION SOUMISE A COTATION

« Il existe un risque d'augmentation de la toxicité urinaire tardive lors de l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD versus RTE seule (faible niveau de preuve) ».

Cette affirmation s'appuie sur les résultats de l'ECR ASCENDE-RT ayant montré une augmentation statistiquement significative de la toxicité urinaire tardive (grade 2 et 3) dans le bras RT3D + boost BDD versus RTE seule. Cette augmentation de toxicité a également été observée dans trois études observationnelles ayant utilisé la RCMI, bien que les sujets ayant une meilleure fonction urinaire basale étaient préférentiellement traités par boost de curiethérapie HDD ou BDD dans deux de ces études.

La majorité des experts (n = 9/11) **est en accord avec cette affirmation** (médiane à 8 [5-9] ; affirmation appropriée avec accord relatif ; deux experts « sans opinion »).

Deux experts physiciens médicaux ont exprimé leur incertitude vis-à-vis de cette affirmation ; l'un de ces experts ayant justifié cette position par la présence de nombreux biais dans les études (absence de commentaire pour le second).

Un expert oncologue radiothérapeute, ayant exprimé son accord avec cette affirmation, considère que la toxicité accrue du boost de curiethérapie est propre à l'utilisation de la curiethérapie à BDD (grains d'iode 125) et que la toxicité serait « *largement moindre* » avec la curiethérapie à HDD dont l'utilisation doit, selon lui, être privilégiée lors de la réalisation d'un boost (i.e. lors de son association à la RTE).

Un expert urologue en accord avec cette affirmation s'appuie sur l'étude de Crook *et al.* (79) ayant comparé l'utilisation d'un boost de curiethérapie à HDD *versus* BDD, pour indiquer que l'utilisation d'un boost de curiethérapie entraîne une augmentation de la morbidité par rapport à l'utilisation d'une RTE seule avec un impact sur la qualité de vie du patient, quelle que soit la technique (HDD ou BDD) de curiethérapie utilisée.

➔ Analyse de la validité clinique et technique des études (ou applicabilité des résultats)

AFFIRMATION SOUMISE A COTATION

« Les résultats de l'ensemble des études (ECRs et études observationnelles) identifiées et sélectionnées dans cette revue systématique ne reflètent pas les recommandations et les pratiques actuelles d'utilisation de la RTE en France pour la prise en charge thérapeutique du cancer localisé de la prostate ».

Cf. analyse d'applicabilité des résultats sections 3.8 et 3.9.7 du rapport

Concernant les deux ECRs, le manque d'applicabilité des résultats aux recommandations et à la pratique actuelle est principalement dû à i) l'utilisation de la technique RT3D alors que la technique de référence en France est la RCMI guidée par l'image, ii) l'utilisation d'une dose totale d'irradiation sous-optimale (55 Gy) dans le bras comparateur pour l'étude d'Hoskin *et al.* (la dose conventionnelle étant de 74 à 80 Gy), et iii) de l'utilisation actuellement controversée d'un champ d'irradiation incluant les aires ganglionnaires dans l'étude ASCENDE-RT. Pour les cinq études comparatives de type observationnel (32-34, 36-38) incluses dans cette revue systématique, utilisant au moins en partie la RCMI, le manque d'applicabilité est dû principalement à l'utilisation partielle d'un guidage par l'image ainsi que de l'hétérogénéité des modalités d'utilisation du traitement par ADT ; l'ancienneté des études (ECRs et études observationnelles) a également un impact sur la représentativité de la population cible du boost de curiethérapie en raison de l'évolution des systèmes de classification des groupes à risques, et notamment de l'absence de classification des sujets en sous-groupe à risque intermédiaire favorable (i.e. hors champs d'évaluation) et défavorable (i.e. population cible) pour la majorité des études.

La majorité des experts (n = 8/10) **est en accord avec cette affirmation** (médiane à 7,5 [5-9] ; affirmation appropriée avec accord relatif ; trois experts « sans opinion »).

Deux experts ont exprimé leurs incertitudes vis-à-vis de cette affirmation ; il s'agit d'un expert urologue ayant souligné le « *manque d'éléments de preuve* », et d'un expert oncologue radiothérapeute ayant précisé que cette affirmation était seulement applicable à l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27) en raison de la dose d'irradiation sous-optimale utilisée dans le bras comparateur (RT3D seule) ; selon lui, pour l'ECR ASCENDE-RT la seule différence par rapport aux pratiques actuelles est relative à l'absence d'utilisation de l'IMRT dont le résultat ne diffère pas de ceux de la RT3D en matière de contrôle tumoral.

Un expert physicien médical a exprimé son accord vis-à-vis de cette affirmation, en précisant que « *les techniques de RTE ont énormément évolué ces dernières années* », avec notamment la généralisation de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, IRM Linac) et de la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI et VMAT⁶⁹). Cet expert a également mentionné l'utilisation d'espaceur permettant de limiter l'irradiation de certains organes tel que le rectum, ainsi que l'utilisation de schéma hypofractionné tendant « *à se généraliser et à devenir un nouveau standard* ».

➔ **Conclusion sur l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'association RTE + boost BDD ou HDD versus RTE seule**

AFFIRMATION SOUMISE A COTATION

« La revue systématique n'a pas permis d'identifier des essais contrôlés randomisés voire des études observationnelles comparatives, de bonne qualité méthodologique et représentatives des recommandations et de la pratique actuelle, permettant de statuer sur la balance bénéfice/risque (efficacité, sécurité, qualité de vie) de l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD par rapport à l'utilisation d'une RTE seule ».

Au regard du manque d'applicabilité des résultats des études et de l'importance de leurs limites méthodologiques, la réalisation d'ECRs (voire d'études observationnelles prospectives comparatives avec un contrôle des biais de sélection) utilisant des traitements de RTE conformes aux normes et pratiques recommandées, et présentant des résultats stratifiés en fonction des groupes à risque représentatifs de la population cible (risque intermédiaire défavorable et risque élevé) s'avère nécessaire pour l'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'association RCMI-IGRT + boost de curiethérapie (BDD ou HDD) par rapport à l'utilisation d'une RCMI-IGRT seule.

La majorité des experts (10/11) **est d'accord avec cette conclusion** (médiane à 8 [7-9] ; affirmation appropriée avec accord fort après exclusion d'une valeur extrême⁷⁰ ; deux experts « sans opinion » ; cf. annexe 8).

Un expert radiothérapeute oncologue a exprimé son désaccord avec cette affirmation en précisant que l'association RTE + boost de curiethérapie représente une option de traitement pour réaliser une escalade de dose en permettant *i)* d'obtenir une amélioration du contrôle biologique, *ii)* un coût compensé par l'annulation de quinze-seize séances de RTE et *iii)* une toxicité peu augmentée avec la curiethérapie à HDD.

Deux experts physiciens médicaux ont exprimé leur accord vis-à-vis de l'affirmation soumise à cotation. Ils ont cependant souligné l'intérêt du boost de curiethérapie en matière d'impact organisationnel

⁶⁹ Le VMAT (arc-thérapie volumétrique par modulation d'intensité) est une forme d'IMRT dans laquelle la dose d'irradiation est délivrée à la tumeur lors de la rotation continue de 360° de l'unité de traitement.

⁷⁰ Parmi les onze experts ayant répondu à cette affirmation (deux experts sans opinion), dix experts ont exprimé leur accord (score entre 7 et 9) et un expert a exprimé son désaccord (score 1) ; l'exclusion de cette valeur extrême conformément aux règles d'interprétation de la méthode de cotation permet ainsi de mieux refléter l'opinion collective des experts consultés (cf. annexe 8).

(réduction du nombre de séances de RTE représentant moins de contrainte pour les patients actifs professionnellement, baisse du coût des transports).

Un expert radiothérapeute oncologue, en accord avec cette conclusion, a souligné le fait que les résultats disponibles étaient en défaveur de l'association RTE + boost de curiethérapie. Il a également précisé que les résultats de l'essai contrôlé randomisé GETUG P05⁷¹, ayant inclus 238 patients et dont le critère principal d'évaluation est la SSRB, devraient être prochainement publiés ou communiqués, et que les résultats de cet essai, comparables aux deux ECRs analysés dans ce rapport d'évaluation, ne seront pas à même d'en changer les résultats et les conclusions. De façon plus globale, cet expert a souligné « *la rareté et la précarité du financement de la recherche en oncologie radiothérapie, essentiellement académique, en décalage avec la place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer (actuellement un patient sur deux a recours à une radiothérapie à visée curative ou palliative)* ».

4.2. Position des parties prenantes et des institutions publiques de santé

Suite à la consultation des experts, les parties prenantes (organismes des professionnels de santé et associations de patients), ainsi que les institutions publiques de santé concernées par le sujet d'évaluation, ont été sollicitées *via* l'envoi d'un formulaire afin de recueillir leurs points de vue sur les conclusions du rapport d'évaluation de la HAS. Leurs réponses sont présentées dans leur intégralité en annexes 9 et 10 ; la synthèse de leurs positions, mettant en évidence les principaux éléments qui en ressortent, est présentée ci-après.

4.2.1. Organismes des professionnels de santé

Sept organismes de professionnels de santé⁷² ont participé à la relecture de ce rapport d'évaluation ; Il s'agit du CNP d'oncologie (CNPO), du CNP d'urologie (CNPU), du CNP de physique médicale (CN2PM), du CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4), du CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNP MEM), du Collège de la médecine générale (CMG) et de l'Association française pour la qualité des soins en radiothérapie (AFQSR).

• **L'AFQSR a exprimé son accord partiel avec les conclusions de la HAS** en considérant que de nouveaux essais cliniques permettraient de renforcer les données actuellement disponibles sur la curiethérapie, qui représente, selon elle, une option thérapeutique présentant des avantages organisationnels (i.e. réduction de l'utilisation de la RTE au profit du traitement d'autres localisations) et dont la sécurité des soins peut être obtenue en réservant son utilisation à des centres spécialisés. Il convient cependant de souligner que la réponse de l'AFQSR n'est pas spécifique à l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie et porte plus généralement sur la technique de curiethérapie ; l'AFQSR a de plus précisé qu'elle s'exprimait « *d'un point de vue de politique de santé globale* » et qu'elle n'était pas en mesure de s'exprimer d'un point de vue médical.

⁷¹ Les résultats d'un essai contrôlé randomisé français portant sur l'évaluation du boost de curiethérapie sont attendus ; il s'agit de l'étude STIC 2011 « Évaluation médico-économique d'une RTE (première ligne) associée à un boost de curiethérapie comparée à une irradiation externe exclusive dans les CaPs de stade intermédiaire. (Etude GETUG P05) » ; selon les dernières informations obtenues auprès de l'investigateur principal, les inclusions de patients dans l'étude ont été clôturées fin octobre 2022.

⁷² Le Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) et le Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO) n'ont pas répondu aux sollicitations de la HAS pour la relecture de ce rapport d'évaluation.

• **L'ensemble des six autres organismes a exprimé son accord avec l'analyse développée par la HAS et ses conclusions ; des précisions ont été apportées par certaines parties prenantes :**

- **Le CNP MEM** a souligné, en accord avec la HAS, le manque de pertinence des résultats des études disponibles qui, au-delà des nombreux biais qu'elles comportent, ne prennent pas en compte les évolutions technologiques majeures (e.g. RCMI, utilisation de spacers, hypo-fractionnement, radiothérapie stéréotaxique). Cependant, il considère que dans l'attente des résultats de nouvelles études, il conviendrait de porter un intérêt particulier aux « *bénéfices organisationnels* » induits, selon lui, par l'utilisation du boost de curiethérapie. Ce dernier permettrait une réduction des séances de RTE qui se traduirait par *i)* une meilleure accessibilité à la RTE, *ii)* une baisse des déplacements accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi *iii)* qu'une baisse des coûts liés aux transports.
- **Le CNP d'urologie** a exprimé son accord avec les conclusions de la HAS tout en mettant paradoxalement en avant l'intérêt du boost de curiethérapie à HDD qui représenterait selon lui la technique de curiethérapie « *la plus adaptée, du fait de sa toxicité urinaire moindre, notamment par rapport aux implants permanents à l'iode* », c'est-à-dire par rapport à la technique de curiethérapie à BDD. Le CNP d'urologie fait également mention des « *bénéfices* » du boost de curiethérapie à HDD et à BDD en termes de contrôle biochimique, de survie sans métastase et de survie globale à 7 ans, en faisant référence aux résultats de trois études (22, 128, 140) bien identifiées mais non incluses dans la revue systématique de ce rapport d'évaluation (cf. annexe 6. Liste des publications examinées in extenso non incluses lors de la sélection bibliographique - motifs de non-inclusion). Enfin, le CNP d'urologie a tenu à préciser qu'il considère le boost de curiethérapie à HDD comme une technique « *très efficace* » à utiliser pour obtenir une escalade de dose, en précisant que ce principe d'augmentation de la dose d'irradiation à la prostate a été démontré par plusieurs essais randomisés de phase III par le passé.
- **Le CNP d'oncologie (cancérologie/radiothérapie)** a souligné la qualité de la revue bibliographique menée par la HAS et son analyse, et a ainsi exprimé son accord global avec les conclusions, en précisant les points suivants :
 - « *Il n'y a pas de bénéfice démontré d'un boost par curiethérapie. Il est possible qu'il apporte une amélioration du contrôle local dans les formes à haut risque, mais ceci ne ressort pas de manière évidente au vu de la littérature existante, en tout cas sur le critère de jugement reconnu qui est la survie sans métastases.*
 - *Il existe un risque de toxicité urinaire augmenté, peut-être plus important avec la curiethérapie à bas débit de dose.*
 - *La diminution du nombre de séances a un intérêt moindre actuellement, vu l'utilisation préférentielle de protocoles hypo-fractionnés modérés ou extrêmes (stéréotaxie).*
 - *Le boost par curiethérapie n'a un intérêt que s'il améliore le contrôle local, compte tenu de la difficulté de réalisation, d'organisation et de sa toxicité potentielle. La simple équivalence avec la radiothérapie externe ne justifie pas son utilisation.*
 - *Par ailleurs, de moins en moins de collègues sont formés à cette technique, qui reste très opérateur-dépendante. D'où une source potentielle d'accident ».*

4.2.2. Associations de patients

ANAMACaP (Association nationale des malades du cancer de la prostate) a souligné la complexité de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du boost par curiethérapie - au regard de l'hétérogénéité de la population cible et des conditions de réalisation de l'acte ainsi que des exigences méthodologiques spécifiques à l'évaluation des thérapies du cancer de la prostate (i.e. évaluation de l'efficacité clinique *via* le critère de survie

globale, temps de suivi long ≥ 10 ans, effectifs élevés). Concernant les préconisations de la HAS quant à la réalisation d'essais cliniques prospectifs comparatifs⁷³ utilisant une RTE conforme aux normes actuelles, l'ANAMACaP a exprimé son désaccord. En effet, l'ANAMACaP estime que cette préconisation est « trop standard et peu adaptée à l'histoire naturelle particulière du cancer de la prostate » et « qu'une approche plus pragmatique serait la mise en place d'un registre prospectif, encadré par des centres experts ».

4.2.3. Institutions publiques de santé

L'Institut national du cancer (INCA) et l'Agence de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR) ont approuvé les conclusions émises par la HAS encourageant la réalisation d'essais cliniques prospectifs utilisant des techniques de radiothérapie externe représentatives des recommandations et de la pratique actuelle. L'INCA a également souligné que les seules études disponibles « ne suggèrent aucun bénéfice en termes de survie, voire montrent un excès de toxicité ».

En résumé, les parties prenantes et les institutions publiques de santé sont en grande majorité en accord avec l'analyse développée dans ce rapport d'évaluation et ses conclusions.

⁷³ Il est à noter que les essais cliniques prospectifs comparatifs comprennent les essais cliniques comparatifs de type interventionnel, c'est-à-dire les essais contrôlés randomisés (ECRs), mais également les études comparatives prospectives de type observationnel ; le terme « d'essais cliniques prospectifs comparatifs » employé initialement dans la conclusion provisoire de ce rapport d'évaluation a été modifiée pour plus de clarté. La HAS rappelle cependant que les études non comparatives, telles que des registres prospectifs ou rétrospectifs, ne permettent pas de comparer la balance bénéfice/risque d'un nouvel acte à visée thérapeutique et d'évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis d'un acte déjà utilisé en pratique clinique.

5. Synthèse des résultats et conclusion

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée par la HAS afin d'évaluer la balance bénéfice/risque (efficacité, sécurité, qualité de vie) de l'utilisation d'un boost de curiethérapie à BDD ou à HDD associé à la RTE chez les sujets atteints d'un cancer de la prostate (CaP) à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence. A l'issue de cette recherche systématique, aucun essai contrôlé randomisé (ECR) impliquant la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) n'a été identifié. Il convient de rappeler qu'il s'agit de la technique de RTE recommandée en France pour le traitement du cancer de la prostate.

Après amendements au protocole d'évaluation, deux ECRs impliquant une technique de radiothérapie en trois dimensions (RT3D) ont été sélectionnés. Ces deux essais portaient chacun sur une technique de curiethérapie différente :

- l'étude d'Hoskin *et al.* (24-27) comparant l'association RT3D + boost de curiethérapie à HDD ± ADT *versus* RT3D seule ± ADT ;
- l'étude ASCENDE-RT (28-31) comparant l'association RT3D + du boost de curiethérapie à BDD + ADT *versus* RT3D utilisée en escalade de dose (ED-RT3D) + ADT.

Afin d'obtenir des données plus représentatives des recommandations (8, 10) et des pratiques actuelles, la recherche bibliographique a été élargie aux études comparatives observationnelles (i.e. études non randomisées) et a permis d'identifier cinq études impliquant la technique de RCMI (technique de référence) ; cependant, le guidage par l'image recommandé (8, 10) lors de l'utilisation de cette technique n'était que partiellement utilisé dans ces études.

Évaluation de l'efficacité

Dans les deux ECRs (24-26, 28, 29), l'évaluation de l'efficacité (SG, SSM, SSRB), réalisée avec un temps de suivi médian d'environ 10 ans, a conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement en matière de survie globale (SG) et de survie sans métastase (SSM), alors qu'une amélioration statistiquement significative du contrôle biochimique (SSRB) a été mise en évidence dans le bras RT3D + boost de curiethérapie à HDD et à BDD par rapport à la RT3D seule.

L'étude CEASAR (32, 33), **seule étude observationnelle** ayant évalué la **SG**, a également conclu à l'absence de différence statistiquement significative mais avec un temps de suivi médian de 6 ans, ce qui est trop court pour l'évaluation de ce critère.

Pour les **deux études observationnelles** ayant évalué la **SSM**, l'étude d'Abugharib *et al.* (38) a conclu à l'absence de différence statistiquement significative (temps de suivi médian de 7 ans), alors que la différence observée en faveur du bras **RCMI + boost de curiethérapie** (BDD ou HDD) dans l'étude de Spratt *et al.* (37) était à la limite de la significativité statistique (HR = 0,45 [0,20 - 0,99] ; p = 0,05) après un temps de suivi de 7 ans, bien que les courbes de survie superposées jusqu'au temps de suivi médian de 5 ans montraient des résultats similaires entre les deux bras de traitement.

Parmi les **trois études observationnelles** ayant évalué la **SSRB** (Abugharib *et al.* (38), Wilder *et al.* (36), Spratt *et al.* (37)), une amélioration statistiquement significative du contrôle biochimique (SSRB) a été mise en évidence dans le bras RTE + boost de curiethérapie par rapport au bras RTE seule, dans deux études, Abugharib *et al.* (38) et Spratt *et al.* (37), alors que l'étude de Wilder *et al.* (36) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement. Cependant, il est important de rappeler que les résultats relatifs à la **SSRB ne constituent pas un élément de preuve concluant** pour évaluer l'efficacité des traitements du CaP localisé, contrairement à la SSM qui représente un critère de substitution robuste de la SG (*cf.* Annexe 5). En effet, la RB est soumise à des limites

méthodologique et clinique qui remettent en question sa fiabilité en tant que critère d'évaluation. D'un point de vue méthodologique, la variabilité de sa définition au cours de la période d'étude et l'imprécision de sa datation en font un critère d'évaluation inconstant, non adapté à l'analyse de survie. D'un point de vue clinique, la survenue d'une RB, qui n'est que le signe précurseur d'une récurrence potentielle du CaP devant faire l'objet d'investigations complémentaires, ne reflète pas, à elle seule, une inefficacité du traitement.

L'EAU, dans sa récente revue systématique⁷⁴ (publiée en août 2024) ayant évalué l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie (HDD ou BDD) *versus* RTE seule (RT3D, RCMI, ou stéréotaxie) ou *versus* prostatectomie, a fait état du manque de fiabilité de la SSRB en tant que critère d'évaluation, en indiquant que la SSM serait un critère d'évaluation plus approprié. Ainsi, l'EAU a conclu que la RTE + boost de curiethérapie pourrait être envisagée chez des sujets atteints d'un CaP à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence, tout en précisant que cette recommandation reposait sur un faible niveau de preuve du fait qu'elle était fondée principalement sur les résultats portant sur l'amélioration du contrôle biochimique (42).

Évaluation de la sécurité

L'évaluation de la sécurité a été réalisée en comparant la survenue d'effets indésirables (EIs) aigus et tardifs affectant les systèmes urinaire et digestif dans les deux bras de traitement.

→ Évaluation du boost de curiethérapie utilisant la technique à HDD

L'ECR d'Hoskin *et al.* (24-26) a montré que la **toxicité urinaire et digestive**, portant sur les **Els aigus et tardifs de grade 3**, était similaire entre les deux bras de traitement après un temps de suivi médian de 10 ans dans le bras boost HDD et de 11 ans dans le bras RT3D seule. Dans cet essai, l'incidence cumulée de sténoses urétrales prises en charge chirurgicalement était de 6 % dans le bras RT3D + boost HDD *versus* 3 % dans le bras RT3D seule à 6 ans ; cette différence n'était pas statistiquement significative.

Les **deux études observationnelles** de Parry *et al.* (34) et Wilder *et al.* (36) ayant évalué les **Els urinaires et digestifs de grade ≥ 2**, ont rapporté des **résultats similaires** à l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-26) en matière de **toxicité digestive**, alors que l'étude observationnelle de Parry *et al.* (34) a montré que la **toxicité urinaire tardive** était **significativement plus élevée dans le bras RTE** (RCMI ou RT3D) **+ boost HDD** *versus* RTE (RCMI ou RT3D) seule, sachant que la RCMI a été utilisée chez près de 55 % des sujets dans le bras boost HDD *versus* 67 % dans le bras comparateur (RTE seule).

→ Évaluation du boost de curiethérapie utilisant la technique à BDD

Toxicité urinaire

L'ECR ASCENDE-RT (30) a montré une augmentation statistiquement significative de la **toxicité urinaire** dans le bras boost BDD *versus* ED-RT3D pour les **Els aigus de grade 2** et pour les **Els tardifs de grade 2 et 3** après un temps de suivi médian de 6,5 ans ; la majorité des Els génito-urinaires tardifs de grade 3 était de nature obstructive (sténose urétrale nécessitant une dilatation ou une résection transurétrale de la prostate) et concernait 11 % des sujets dans le bras RT3D + boost BDD *versus* 3 % dans le bras ED-RT3D à 5 ans de suivi.

⁷⁴ La RS a montré que sur vingt études rétrospectives ayant évalué la SSRB, une étude a conclu à des meilleurs résultats du bras RTE seule, trois à l'absence de différence entre les deux groupes de traitement et seize ont conclu à une différence statistiquement significative de l'association RTE + boost de curiethérapie ; sur ces seize études, neuf ont utilisé une dose < 72 Gy dans le bras comparateur RTE seule.

Les trois études observationnelles ayant évalué la toxicité du boost à BDD (étude CEASAR (32, 33), Abugharib *et al.* (38) et Parry *et al.* (34)) ont également rapporté une **toxicité urinaire tardive** (grade ≥ 2) **significativement plus élevée dans le bras RTE + boost BDD versus RTE seule** ; dans l'étude d'Abugharib *et al.* (38), les sujets du bras interventionnel RTE + boost BDD ont été exclusivement traités par RCMI, alors que l'utilisation de la RT3D était majoritaire (61 % en RT3D, 39 % en RMCI) dans le bras comparateur (RTE seule) ; dans les deux autres études observationnelles, l'utilisation de la RCMI était majoritaire dans les deux bras de traitement, avec plus de 80 % des sujets traités par RCMI dans l'étude CEASAR (32, 33) et plus de 50 % dans l'étude de Parry *et al.* (34).

L'étude observationnelle de Parry *et al.* (34), ayant rapporté des résultats stratifiés en fonction de la technique de curiethérapie, a montré que seuls les Els urinaires tardifs de type irritatif étaient significativement plus élevés dans le bras RTE + boost HDD et BDD ; l'incidence des troubles de la continence urinaire étaient similaires entre les deux bras de traitement.

Toxicité digestive

Pour ce qui est de la **toxicité digestive**, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement dans l'ECR d'ASCENDE-RT (30). Cependant, **deux cas d'El digestif tardif de grade ≥ 4 dont un cas de décès** (grade 5) lié à l'intervention sont survenus **dans le bras RT3D + boost BDD** ; il s'agissait d'un cas de colite ischémique (grade 4) nécessitant une colectomie subtotale, et d'un cas de décès (grade 5) survenu après 8 ans de suivi, faisant suite à des complications post-chirurgicales (gangrène de Fournier) liées à une fistule recto-urétrale radio-induite. La survenue de ces deux Els digestifs graves a été imputée à l'intervention RT3D + boost BDD et ne semble pas être liée à l'extension du champ d'irradiation aux aires ganglionnaires, car celle-ci a été réalisée pour l'ensemble des sujets dans les deux bras de traitement ; pour rappel, aucun EI de grade ≥ 4 n'est survenu dans le bras comparateur, ED-RT3D seule.

Par ailleurs, une augmentation statistiquement significative de la toxicité digestive tardive a été observée dans le bras RTE + boost BDD dans deux études observationnelles, l'étude CEASAR (32, 33) (Els PROMs modérés à sévères) et l'étude de Parry *et al.* (34) (Els de grade ≥ 2), alors que les résultats de l'étude d'Abugharib *et al.* (Els grade 3) (38) étaient convergents avec l'ECR ASCENDE-RT (30), concluant à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement.

➔ **Évaluation de l'association RCMI + boost de curiethérapie** (BDD et HDD non différenciés) **versus RMCI seule à haute dose**

Il convient de noter que l'étude observationnelle de Spratt *et al.* (37), portant sur l'évaluation du boost de curiethérapie à BDD et à HDD (résultats non stratifiés), a montré une augmentation statistiquement significative de la toxicité aigüe urinaire (grade 2 et 3) et digestive (grade 2) dans le bras RCMI + boost de curiethérapie (BDD et HDD), ainsi qu'une toxicité urinaire et digestive tardive (grade ≥ 2) similaire entre les deux bras de traitement, malgré l'utilisation d'une dose d'irradiation de l'ordre de 86,4 Gy dans le bras comparateur (RCMI seule), ce qui est largement supérieur à la dose totale d'irradiation conventionnelle qui est comprise entre 74 et 80 Gy (8, 10).

Évaluation de la qualité de vie du patient

Une dégradation de la fonction sexuelle post-radiothérapie par rapport à la fonction sexuelle initiale (avant traitement) a été rapportée dans les deux ECRs. Dans l'ECR ASCENDE-RT (31), les scores moyens de qualité de vie relatifs aux fonctions physique et urinaire étaient meilleurs chez les sujets traités par ED-RT3D seule par rapport aux sujets traités par RT3D + boost BDD. Les scores de qualité de vie étaient similaires entre les deux bras de traitement dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (27) (RT3D + boost HDD vs RT3D) et dans l'étude observationnelle CEASAR (32, 33). Dans l'étude observationnelle de Parry

et al. (34), les scores de qualité de vie étaient significativement meilleurs dans le bras RTE + boost HDD *versus* RTE seule ; les données concernant le bras RTE + boost BDD n'ont pas été publiées.

Limites méthodologiques des études

L'ensemble des résultats des deux ECRs (24-31) et des cinq études comparatives observationnelles (non randomisées) (32-38) sont à interpréter avec réserve en raison d'importantes limites méthodologiques remettant en question la fiabilité de leurs résultats.

- **Concernant les limites méthodologiques des deux ECRs** (24-31), il existe un risque de biais élevé pour l'ensemble des résultats (efficacité, sécurité, qualité de vie) ; ce risque de biais est principalement lié à la présence de données de censure pendant toute la période de suivi :

1. leurs proportions élevées remettent en question les différences statistiquement significatives observées et laissent entrevoir un risque de surestimation des résultats de survie relatifs à l'efficacité, et de sous-estimation de l'incidence des EI ;
2. leurs répartitions, parfois déséquilibrées entre les deux bras de traitement, remettent en question leur comparabilité ;
3. et l'absence d'information sur leurs origines ne permet pas de vérifier l'hypothèse de censure non informative conditionnant la validité des résultats d'une analyse de survie.

- **Concernant les limites méthodologiques des études observationnelles**, les cinq études (32-38) présentent un risque de biais global élevé à très élevé, signifiant que leurs résultats sont fortement susceptibles de différer des résultats effectifs de la pratique. Ce risque de biais est principalement lié à **des effectifs considérablement déséquilibrés** entre les deux bras de traitement, avec une proportion majoritaire de sujets dans le bras comparateur (RTE seule) dans quatre études (32-35, 37, 38) ; l'exemple le plus manifeste est celui de l'étude de Parry *et al.* (34) où la proportion des sujets du bras RTE seule correspondait à 94 % de la population totale de l'étude. A cette limite s'ajoute la mise en évidence d'un biais de sélection en faveur des sujets traités par RTE + boost de curiethérapie qui étaient généralement plus jeunes, présentaient une meilleure fonction urinaire initiale (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36)) ainsi que des facteurs pronostiques du CaP moins sévères par rapport aux sujets du bras comparateur. L'ensemble de ces limites compromet la comparabilité des deux groupes de traitement et donc la fiabilité des résultats comparatifs. Cependant, malgré la proportion plus élevée de sujets présentant une meilleure fonction urinaire initiale dans le bras RTE + boost de curiethérapie, l'étude CEASAR (32, 33) et l'étude de Parry *et al.* (34) ont conclu à une augmentation de la toxicité urinaire tardive dans ce bras de traitement.

Il convient également de souligner la prise en compte partielle voire absente des comorbidités des patients pour l'ensemble des études ; or, une répartition déséquilibrée du score de comorbidités entre les deux bras de traitement constitue un risque de biais élevé pour l'évaluation de la survie globale. Celle-ci étant définie par la survenue de décès toutes causes, elle inclut les décès dits intercurrents, potentiellement liés aux comorbidités des patients.

Validité clinique et technique (applicabilité)

Concernant les deux ECRs (24-31), leurs résultats portent sur l'utilisation du boost de curiethérapie (HDD ou BDD) associé à une RT3D comparativement à l'utilisation d'une RT3D seule ; ces résultats ne sont pas représentatifs de la pratique actuelle qui recommande l'utilisation de la technique de RCMI guidée par l'image pour le traitement du CaP. De plus, dans l'ECR d'Hoskin *et al.* (24-27), la **dose totale d'irradiation** utilisée dans le bras comparateur était **sous-optimale** (55 Gy) par rapport à la dose conventionnelle recommandée (74 à 80 Gy), ce qui rend les **résultats comparatifs de cet ECR inexploitable**s. Dans l'ECR d'ASCENDE-RT (28-31), la dose d'irradiation de 78 Gy utilisée est conforme

à la dose recommandée mais le champ d'irradiation utilisé, incluant les aires ganglionnaires, est actuellement controversé.

Comparativement aux deux ECRs (24-31), les cinq études comparatives de type observationnel (i.e. études non randomisées)⁷⁵ incluses (32-34, 36-38) dans cette revue systématique, sont davantage en adéquation avec les pratiques et les recommandations actuelles au regard de l'utilisation de la technique par RCMI et des doses totales d'irradiation utilisées (à l'exception de l'étude de Spratt *et al.* (37) utilisant une forte dose dans le bras comparateur). Cependant, ces études ne reflètent pas complètement la pratique et les recommandations actuelles de la radiothérapie en raison de l'utilisation partielle d'un guidage par l'image (8, 10). A cela s'ajoute, comme pour les ECRs, la réalisation d'une irradiation des aires ganglionnaires pour une partie des sujets dans trois études (étude CEASAR (32, 33), Parry *et al.* (34), Wilder *et al.* (36)), ainsi que l'hétérogénéité des modalités d'utilisation du traitement par ADT ; aucune des études (ECRs et études observationnelles) n'intégrait l'ensemble des avancées techniques et technologiques (e.g. imagerie multimodale et logiciel informatique) actuellement utilisées pour la réalisation de la planification de la RTE (e.g. définitions des volumes cibles et OARs, dosimétrie) ainsi que les éventuels progrès techniques relatifs à la réalisation de la curiethérapie à BDD et à HDD.

L'ancienneté des études (ECRs et études observationnelles) a également un impact sur la représentativité de la population cible du boost de curiethérapie en raison de l'évolution des systèmes de classification des groupes à risques, et notamment de l'absence de classification des sujets en sous-groupe à risque intermédiaire favorable (i.e. hors champs d'évaluation) et défavorable (i.e. population cible) pour la majorité des études. A cet écueil s'ajoute l'absence de stratification des résultats en fonction du groupe à risque auquel appartenaient les sujets malgré l'hétérogénéité des populations étudiées ; or, cette stratification est essentielle pour évaluer l'efficacité des traitements, la probabilité de risque de récurrence post-traitement étant liée au risque de récurrence initial (i.e. groupe à risque avant traitement). Cette stratification en fonction du groupe à risque est tout aussi importante pour l'évaluation de la sécurité et de la qualité de vie des patients, étant donné que l'étendue de la tumeur (stade TNM) peut impacter les fonctions génito-urinaires des patients avant la réalisation de la radiothérapie.

Ainsi, au regard du manque d'applicabilité des résultats, la réalisation d'ECRs⁷⁶ utilisant des traitements de RTE conformes aux normes et pratiques recommandées, et présentant des résultats stratifiés en fonction des groupes à risque représentatifs de la population cible (risque intermédiaire défavorable et risque élevé) s'avère nécessaire. Ces ECRs permettraient également de définir les modalités d'utilisation de l'hormonothérapie associée à la RTE en condition de boost de curiethérapie HDD ou BDD ; en effet, selon les recommandations de la SFRO (10), la durée optimale d'utilisation de l'ADT n'est pas déterminée. Concernant l'AFU (8), elle recommande de maintenir cette association chez les patients à risque élevé mais ne se positionne pas pour les patients à risque intermédiaire défavorable.

⁷⁵ Sélectionnées en raison du manque d'ECR représentatif des recommandations et de la pratique actuelle.

⁷⁶ Les résultats d'un essai contrôlé randomisé français portant sur l'évaluation du boost de curiethérapie sont attendus ; il s'agit de l'étude STIC « Évaluation médico-économique d'une RTE (1^{ère} ligne) associée à un boost de curiethérapie comparée à une irradiation externe exclusive dans les CaPs de stade intermédiaire. (Etude GETUG P05) » ; selon les dernières informations obtenues auprès de l'investigateur principal, les inclusions de patients dans l'étude ont été clôturées fin octobre 2022. Selon un expert oncologue radiothérapeute consulté durant cette évaluation, les résultats de cet essai qui devraient prochainement être publiés ou communiqués ne seront pas à même de changer les résultats et les conclusions de ce rapport d'évaluation.

Aucun essai contrôlé randomisé (ECR) impliquant la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) (technique de RTE de référence) n'a été identifié. Après amendement au protocole d'évaluation, deux ECRs impliquant la radiothérapie en trois dimensions (RT3D) ont pu être sélectionnés ; ces deux essais portaient chacun sur une des deux techniques de curiethérapie, HDD ou BDD.

Concernant l'évaluation de la balance bénéfice/risque :

1. les résultats des deux ECRs disponibles n'ont pas montré d'amélioration de l'efficacité clinique avec l'utilisation de l'association RT3D + boost BDD ou HDD en matière de survie globale (critère d'évaluation principal) et de survie sans métastases (critère de substitution de la survie globale) ;
2. les seuls résultats ayant montré une amélioration de l'efficacité du boost de curiethérapie (BDD ou HDD) sont relatifs à la survie sans récurrence biochimique, qui n'est pas un critère d'évaluation validé pour l'évaluation des traitements du CaP localisé ;
3. dans un ECR, les résultats relatifs à la sécurité ont montré une augmentation de la toxicité urinaire tardive dans le bras RT3D + boost BDD ; cette augmentation de toxicité a également été observée dans le bras RTE (RT3D ou RCMI) + boost BDD ou HDD dans trois études comparatives observationnelles impliquant la RCMI, malgré une sélection des patients présentant une meilleure fonction urinaire initiale pour l'allocation du traitement par RTE + boost de curiethérapie dans deux de ces études ;
4. les résultats portant sur la toxicité digestive étaient similaires entre les deux bras de traitement dans les deux ECRs, mais deux cas d'effets indésirables graves (grade ≥ 4), dont un cas de décès, imputés à l'association RT3D + boost BDD, ont été rapportés dans un essai ; une augmentation de la toxicité digestive tardive a également été observée dans le bras RTE (RT3D ou RCMI) + boost BDD dans deux études comparatives observationnelles impliquant majoritairement la RCMI.

Concernant l'applicabilité des résultats, ceux-ci ne sont pas représentatifs des recommandations et de la pratique actuelle au regard :

- de l'hétérogénéité des populations étudiées qui ne représentent que partiellement la population cible de cette évaluation (évolution des systèmes de classification des groupes à risque du CaP au cours du temps) ;
- des conditions de réalisation technique (dose, schéma de fractionnement, champs d'irradiation, traitement de déprivation androgénique) ;
- de l'absence d'utilisation dans les études des nouvelles techniques et technologies (e.g. imagerie multimodale et logiciel informatique) permettant de définir le schéma de planification de la radiothérapie externe (e.g. définitions des volumes cibles et organes à risque, dosimétrie).

En conclusion, au regard des limites méthodologiques et du manque d'applicabilité des résultats des études (ECRs et études observationnelles) identifiées dans cette revue systématique, la HAS ne peut statuer sur la balance bénéfice/risque (efficacité, sécurité, qualité de vie) de l'utilisation du boost de curiethérapie à HDD ou à BDD associé à une RTE chez des patients atteints d'un CaP localisé à risque intermédiaire défavorable et à risque élevé de récurrence.

Ainsi, la HAS encourage la réalisation d'études prospectives comparatives (randomisées ou observationnelles) impliquant la technique de RTE recommandée, avec des critères de jugement oncologiques validés et des résultats stratifiés en fonction des groupes à risque représentatifs de la population cible (risque intermédiaire défavorable et risque élevé de récurrence).

Table des annexes

Annexe 1.	Système de stadification et de gradation	78
Annexe 2.	Classification en groupes pronostiques	80
Annexe 3.	Synthèse des recommandations nationales et internationales pour l'utilisation du boost de curiethérapie	81
Annexe 4.	Stratégie de recherche documentaire	85
Annexe 5.	Critère d'évaluation principal et critères d'évaluation intermédiaires (ou critères de substitution) pour l'évaluation des traitements du cancer localisé de la prostate	90
Annexe 6.	Liste des publications examinées <i>in extenso</i> non incluses lors de la sélection bibliographique - motifs de non inclusions	92
Annexe 7.	Analyse du risque de biais des études observationnelles comparatives prospectives et rétrospectives (non randomisées)	113
Annexe 8.	Expertise professionnelle recueillie durant évaluation	114
Annexe 9.	Recueil du point de vue des parties prenantes	135
Annexe 10.	Recueil du point de vue des institutions publiques de santé	140

Annexe 1. Système de stadification et de gradation

Tableau 12. Classification TNM 2016 (8)

T Tumeur primitive	T0 : Tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
	T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
	T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
	T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur 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 atteindre les deux lobes
	T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate
	T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale
	T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M Métastases à distance	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastases à distance
	M1 : métastases à distance
	M1a : atteinte des ganglions non régionaux
	M1b : atteinte osseuse
	M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 13. Grade histologique selon la classification de l'ISUP* 2016 - Gleason modifié (8)

Grade ISUP	Score de Gleason
Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaires)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaires)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

*ISUP = *International Society of Urological Pathology*

Annexe 2. Classification en groupes pronostiques

Tableau 14. Classification de D'Amico – groupes pronostiques (8)

Groupe à risque	PSA (ng/ml)		Groupe ISUP* (score de Gleason)		Stade clinique – classification TNM
Faible	< 10	et	groupe 1 (Gleason < 7)	et	T1c ou T2a
Intermédiaire	10 ≤ PSA ≤ 20	ou	groupe 2 ou 3 (Gleason 7)	ou	T2b
Élevé	> 20	ou	groupe > 3 (Gleason ≥ 8)	ou	T2c

PSA= antigène spécifique de la prostate ; ISUP : *International Society of Urological Pathology*.

Tableau 15. Sous-catégorisation du groupe à risque intermédiaire (8)

Sous-catégorie	Groupe à risque intermédiaire (10 ≤ PSA ≤ 20 ou ISUP 2 ou 3 ou stade clinique – T2b)				
Favorable	1 seul FRI*	et	ISUP 2 (GS 3 + 4 = 7)	et	< 50 % de biopsies positives
Défavorable	> 1 FRI*	et/ou	ISUP 3 (GS 4 + 3 = 7)	et/ou	≥ 50 % de biopsies positives

*FRI : facteur de risque intermédiaire

Afin d'aider les cliniciens à choisir le traitement le plus adapté au degré d'évolution de la maladie, plusieurs systèmes de classification permettant de catégoriser les patients atteints d'un CaP en fonction du risque de progression ou de récurrence de la maladie ont été conçus.

La classification de D'AMICO (publiée en 1998) (47) est le système le plus répandu. Il catégorise les patients atteints d'un CaP localisé en combinant trois facteurs pronostiques recherchés au moment du bilan diagnostic : le **stade TNM** (Tableau 12), le **grade ISUP** (score de Gleason modifié) (Tableau 13) et le **taux de PSA**. On distingue ainsi trois groupes de patients à **risque de récurrence biologique** (à 10 ans post-prostatectomie radicale ou post-radiothérapie) **faible, intermédiaire et élevé** (Tableau 14).

Faisant le constat d'une importante hétérogénéité clinique au sein du groupe de patients à risque intermédiaire (5-8), une subdivision en **sous-groupes favorable et défavorable** (Tableau 15) a été proposée en intégrant des paramètres clinico-pathologiques supplémentaires, tels que le pourcentage de ponctions de biopsie positives (PPBC) et le nombre de facteurs de risque intermédiaire (FRI). Ainsi, les patients de sous-groupe favorable (un seul FRI, ISUP 2 et < 50 % de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à faible risque, alors que les patients de sous-groupe défavorable (> 1 FRI* et/ou ISUP 3 et/ou ≥ 50 % de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à risque élevé (7, 8). Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (48), l'*American Urological Association* (AUA) ou encore le *Cambridge prognostic Groups* (CPG) ont ainsi intégré cette subdivision dans leur système de classification (4). Outre les systèmes de regroupement des risques dérivés de la classification de D'Amico, d'autres outils de stratification des risques plus détaillés à type de score et de nomogramme ont été développés. Les différences entre ces systèmes de classification seront à prendre en compte lors de la comparaison des différentes études (cf. table 1 et table 2 dans l'article de Zelic *et al.* (4)). D'après l'étude suédoise de Zelic *et al.* (4) qui a comparé les performances pronostiques des outils de stratification de risques pré-thérapeutiques couramment utilisés pour le CaP, le nomogramme MSKCC (*Sloan Kettering Memorial Cancer Center*) et le score de CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) ont montré les meilleures performances pronostiques avec un indice de concordance à 10 ans de 0,81 et 0,80 respectivement. Cela dit, la classification de D'Amico et les autres systèmes de regroupement de risque qui en sont dérivés (NICE, GUROC, EAU, AUA et NCCN) ont également montré une bonne capacité prédictive avec des indices de concordance à 10 ans variant de 0,73 à 0,77.

Annexe 3. Synthèse des recommandations nationales et internationales pour l'utilisation du boost de curiethérapie

RECOMMANDATIONS FRANCAISES

Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU) 2022-2024 (8)

- La curiethérapie (sans précision type) associée à la radiothérapie externe (RTE) est possible pour des lésions classe T1-T2 - **GRADE FAIBLE**
- Patients à risque intermédiaire :
 - RTE avec boost par curiethérapie (sans précision du type) (groupe intermédiaire défavorable) - **GRADE FAIBLE**
 - Curithérapie (sans précision du type) en monothérapie (groupe intermédiaire favorable) - **GRADE FAIBLE**
 - Options thérapeutiques : surveillance simple (*watchful waiting*) ou prostatectomie (PT) ou RTE - **GRADE FORT**
 - Traitement hormonal non recommandé - **GRADE FORT**
- Patients à risque élevé :
 - Une radio-hormonothérapie longue avec boost par curiethérapie peut être proposée -- **GRADE FAIBLE**
 - une hormonothérapie de 12 à 18 mois peut être proposée en cas de RTE avec un complément de curiethérapie - **GRADE FORT**
 - Options thérapeutiques : chirurgie ou radio-hormonothérapie - **GRADE FORT**
- Concernant la **technique de RTE** : l'irradiation en modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'image est recommandée - **GRADE FORT** ; la RT-3D reste une option en cas d'irradiation prostatique seule - **GRADE FAIBLE**.

Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (RecoRad 2022)(10)

Indications de la curiethérapie en association à la radiothérapie externe (de première intention)

- La curiethérapie à BDD (iode 125) ou à HDD en association à la RTE sont des **options validées** pour les adénocarcinomes prostatiques de **risque intermédiaire défavorable et de haut risque** (selon la classification du NCCN), avec un bénéfice démontré en termes de survie sans récurrence biochimique et d'obtention d'un nadir de moins de 0,2 microgrammes/L par rapport à la RTE sans boost de curiethérapie.
- Une **déprivation androgénique** est **recommandée** pour ces patients pris en charge par RTE et boost de curiethérapie. **La durée optimale n'est pas déterminée.**
- Les **modalités optimales** du boost en curiethérapie **ne sont pas définies** : LDD *versus* HDD ; nombre de séances si HDD.

RECOMMANDATIONS EUROPEENNES

EAU EANM -ESTRO-ESUR-ISUP -SIOG* - 2022 (49)

- Patients à **risque intermédiaire défavorable** avec une **bonne fonction urinaire** : boost de curiethérapie à HDD combiné à l'IMRT/VMAT plus IGRT en association avec une déprivation androgénique (ADT) à court terme (4 à 6 mois) - **FAIBLE NIVEAU DE PREUVE**
- Patients à **risque intermédiaire qui ne souhaitent pas d'ADT** : utiliser une dose totale d'IMRT/VMAT plus IGRT (76–78 Gy) ou une hypo-fractionnement modéré (60 Gy/20 fx en 4 semaines ou 70 Gy/28 fx en 6 semaines) **ou une association avec boost de curiethérapie à LDD ou HDD** - **FAIBLE NIVEAU DE PREUVE**
- Patients à **haut risque** avec une **bonne fonction urinaire** : utiliser l'IMRT/VMAT plus l'IGRT avec un boost de curiethérapie (soit à HDD, soit à BDD), en association avec l'ADT à long terme (2 à 3 ans) - **FAIBLE NIVEAU DE PREUVE**

GEC-ESTRO/ ACROP* – 2022 (50)

Indications – **Catégorie B, Niveau 2b**

- La curiethérapie en association avec la RTE peut être envisagée pour les cancers de la prostate de stade T3

Techniques – **Grade D, Niveau 5**

- Les techniques en une étape basées sur l'échographie transrectale ou les techniques en deux étapes basées sur la TDM/IRM sont acceptables pour la curiethérapie à HDD

Modalités d'utilisations – **Catégorie B, Niveau 2b**

- Pour le boost de curiethérapie à HDD la dose de prescription du volume cible anatomoclinique (CTV) est de 15 Gy
- Les boosts de curiethérapie peuvent être délivrés avant ou après le traitement par faisceau externe

Assurance qualité – **Catégorie B, Niveau 2b**

- La position de l'extrémité du cathéter est importante en curiethérapie à HDD et doit être vérifiée avant chaque fraction

Association RTE+BT – **Grade A, Niveau 1a**

- Le renforcement de la curiethérapie à HDD ou LDD avec radiothérapie externe et ADT **devrait être proposé** aux patients atteints d'un cancer de la prostate à **risque intermédiaire ou élevé**
- La curiethérapie en association avec la radiothérapie externe **peut être envisagée** pour les cancers de la prostate de **stade 3 / Grade B, Niveau 2b**

Résultats comparatifs – **Classe B, Niveau 2a**

- La curiethérapie, la RTE et la prostatectomie sont tous des traitements efficaces pour le cancer de la prostate localisé
- Les symptômes urinaires irritatifs et obstructifs sont plus fréquents après la curiethérapie, mais la fonction urinaire et sexuelle globale est meilleure qu'après la chirurgie

Rôle de ADT – **Classe B, Niveau 2a**

- L'ADT **doit être utilisée en complément de la curiethérapie**, conformément à celle utilisée lors de l'administration de la RTE seule pour les patients à **risque intermédiaire défavorable et à haut risque**

**EAU : European Association of Urology ; EANM : European Association of Nuclear Medicine ; ESTRO : European Society for Therapeutic Radiation Oncology ; ESUR : European Society of Urogenital Radiology ; ISUP : International Society of Urological Pathology ; SIOG : International Society of Geriatric Oncology ; GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Therapeutic Radiation Oncology ; ACROP : Oncology Advisory Committee on Radiation Oncology Practice*

RECOMMANDATIONS AMERICAINES

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – 2023-2024 (9, 48)

Indication de la RTE + boost de curiethérapie (HDD ou LDD non précisé) en première ligne chez les :

- Patients à **risque intermédiaire défavorable**, quelle que soit l'espérance de vie (pas indiqué pour les risques intermédiaires favorables)
- Patients à **haut risque ou très haut risque** avec espérance de vie > 5 ans

AUA / ASTRO* – 2022 (51)

Indication RTE + curiethérapie (LDD ou HDD) ainsi qu'un traitement de déprivation androgénique adapté au risque (ou RTE seule hypo-fractionnée à dose augmentée) :

- Patients à **risque intermédiaire ou élevé défavorable** - **Recommandation forte ; niveau de preuve : Grade A/B**

ASCO (American Society of Clinical Oncology) – 2018 (52)

Le boost de curiethérapie (LDD ou HDD) doit être proposé aux patients éligibles :

- Patients à **risque intermédiaire** traités par RTE avec ou sans thérapie de déprivation androgénique (**« Clinical principle »**)
- Patients à **haut risque** traités par RTE avec thérapie de déprivation androgénique
- Une **déprivation androgénique** doit être proposée aux patients à **haut risque** recevant une RTE seule ou RTE + curiethérapie pendant **24-36 mois** - **Recommandation forte/ grade A**

ASCO / Cancer Care Ontario – 2017 (53)

- La curiethérapie à HDD utilisée en boost doit être **considérée** comme **une option** pour les patients à **risque intermédiaire et élevé** mais les études ont montré une toxicité supérieure de cette association par rapport à la RTE seule

ACR (American college of radiology)- 2016 (54)

- Patients à **haut risque** subdivisés en haut risque et très haut risque
- Les patients à **très haut risque** pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif dont RTE + curiethérapie.

***AUA : American Urological Association ; ASTRO : American Society for Radiation Oncology**

CONTRE INDICATIONS A LA CURIETHERAPIE

GEC-ESTRO / ACROP – 2022 (50)

Catégorie B, Niveau 2b

- Envisager une curiethérapie pour les glandes prostatiques > 60 ml, à condition qu'aucune interférence de l'arcade pubienne ne soit probable
- La résection trans-urétrale de la prostate (TURP) et l'énucléation au laser Holmium de l'adénome prostatique (HoLEP) ne sont pas des contre-indications à la curiethérapie
- La curiethérapie à HDD est à privilégier en cas de calcifications étendues

GEC-ESTRO - Groupe européen de curiethérapie of European Society for Therapeutic Radiation Oncology – 2013 (50)

- Fistule rectale / résection trans-urétrale dans les 3 à 6 mois précédant la curiethérapie / débit urinaire maximum < 10 ml/s, score IPSS > 20, arc pubien important, position lithotomie impossible

ABS - American Brachytherapy Society – 2017 (55)

- CI à l'anesthésie / absence preuve de malignité / fistule rectale

Rapports d'évaluation d'une technologie de santé (Health Technology Assessment - HTA)

Deux rapports d'HTA publiés en 2014 ont été identifiés ; sur la base des mêmes études, celui du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, Royaume-Uni) (56, 57) avait conclu que la curiethérapie à HDD utilisée en boost de la radiothérapie externe pouvait être envisagée comme une option thérapeutique dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate à risque intermédiaire et à haut risque, alors que le KCE (Centre fédéral des soins de santé en Belgique) (58) ne recommandait pas ce traitement en raison de données jugées insuffisantes.

Annexe 4. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- Medline ;
- Embase ;
- LiSSa ;
- Inahta Database ;
- The Cochrane Library.

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage avec la cheffe de projet. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période sans limite inférieure de date jusqu'en août 2022. Une veille a été réalisée jusqu'en mars 2025. La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée dans le Tableau 16 ci-dessous. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 1 732.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts consultés pour le projet et certaines références citées dans les documents analysés. La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Tableau 16. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données *Medline* et *Embase*, interrogation *via* Proquest

Type d'étude / Sujet		
	Termes utilisés	Période de recherche
CURIETHERAPIE EN COMPLEMENT (BOOST) D'UNE RADIOTHERAPIE EXTERNE DANS L'IRRADIATION DU CANCER DE LA PROSTATE		
Etape 1	MJESH.EXACT.EXPLODE("Prostatic Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("prostate cancer") OR MJEMB.EXACT("prostate carcinoma") OR TI(prostat* AND (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumor* OR neoplasm*))	Sans limite – mars 2025
AND		
Etape 2	MESH.EXACT(brachytherapy) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("brachytherapy") OR ti,ab,if(brachytherap*)	
AND		
Etape 3	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)	
OR		
Etape 4	TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR	

Type d'étude / Sujet		
	Termes utilisés	Période de recherche
	TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis") OR EMB.EXACT("umbrella review") OR TI,IF(umbrella PRE/1 review)	
OR		
Etape 5	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)	
AUTRES TYPES D'ETUDES		Sans limite – mars 2025
Etape 1 AND Etape 2		
AND		
Etape 6	MESH.EXACT(radiotherapy) OR MESH.EXACT(radiotherapy dosage) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Prostatic Neoplasms -- radiotherapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prostate tumor -- radiotherapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("cancer radiotherapy") OR TI,AB,IF(radiotherap*)	
AND		
Etape 7	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")	
ATTENTES DES PATIENTS		Sans limite – mars 2025
Etape 1 AND Etape 2		
AND		
Etape 9	MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Reported Outcome Measures") OR EMB.EXACT.EXPLODE("patient-reported outcome") OR MESH.EXACT("Patient Preference") OR EMB.EXACT("patient preference") OR TI,AB,IF(patient* PRE outcome PRE measure*) OR TI,AB,IF(patient* PRE outcome PRE assessment*)	

Type d'étude / Sujet		
	Termes utilisés	Période de recherche
ENQUETES DE PRATIQUES		Sans limite – mars 2025
Etape 1 AND Etape 2		
AND		
Etape 10	MJMESH.EXACT.EXPLODE("Practice Patterns, Physicians") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("clinical practice") OR TI(practice*) OR TI,AB,IF(practice* P/1 pattern* OR pattern* P/0 of P/0 care OR practice* P/1 trend* OR trend* P/0 of P/0 care OR current P/1 practice*) OR MESH.EXACT("Health Impact Assessment") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health impact assessment") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Surveys and Questionnaires") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("questionnaire") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Registries") OR TI,IF(survey* OR project* OR pilot* OR experience* OR experiment* OR regist* OR observator*)	
AND		
Etape 11	AF(français*) OR AF(France) OR ALOC(France) OR CNT(France) OR LOC(France) OR LOW(France) OR MESH.EXACT.EXPLODE(France) OR EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR TI,AB(francais*) OR TI,AB(France) OR TI,AB(french*) OR pub(francais) OR pub(français) OR pub(francaise) OR pub(française)	
OR		
Etape 12	TI,AB(europe[*4]) OR TI,AB(Austria) OR TI,AB(Belgi[*4]) OR TI,AB(Russii[*4]) OR TI,AB(Finland) OR TI,AB(finnish) OR TI,AB(German[*4]) OR TI,AB(Great PRE/0 Britain) OR TI,AB(british) OR TI,AB(England) OR TI,AB(english) OR TI,AB(Ireland) OR TI,AB(ish) OR TI,AB(Scotland) OR TI,AB(scottish) OR TI,AB(Greece) OR TI,AB(greek[*4]) OR TI,AB(Iceland) OR TI,AB(Italy) OR TI,AB(italian) OR TI,AB(Netherlands) OR TI,AB(dutch) OR TI,AB(Portug[*4]) OR TI,AB(Scandinavia[*4]) OR TI,AB(Denmark) OR TI,AB(danish) OR TI,AB(Norway) OR TI,AB(norwegian[*4]) OR TI,AB(Sweden) OR TI,AB(swedish) OR TI,AB(Spain) OR TI,AB(spanish) OR TI,AB(Switzerland) OR TI,AB(swiss) OR MESH.EXACT.EXPLODE(European Union) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Europe)	
OR		
Etape 13	TI,AB(Canada) OR TI,AB(Canadian*) OR TI,AB(United PRE/0 States) OR TI(USA) OR TI,AB(America[*4]) OR TI,AB(Australia[*4]) OR TI,AB(New PRE/0 Zealand) OR TI,AB(Japan[*4]) OR TI,AB(Developed PRE/0 Countries) OR MESH.EXACT.EXPLODE(North America) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Japan) OR MESH.EXACT.EXPLODE(Australia) OR MESH.EXACT.EXPLODE(New Zealand)	

Sites Internet

Sont recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé, ...).

Les sites Internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : brachytherapy, curiethérapie.

Cette recherche s'est faite en août 2022 et une veille a été réalisée jusqu'en mars 2025. Date de dernière consultation : 14/03/2025.

La liste des sites consultés est présentée ci-après :

- Association française d'urologie (AFU) - <http://www.urofrance.org>
- Autorité de sécurité nucléaire (ASN) - <https://www.asn.fr/>
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CiSMéF) - <http://www.cismef.org/>
- Haute Autorité de santé (HAS) - <http://www.has-sante.fr>
- Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) - <https://www.inrs.fr/>
- Institut national du cancer (INCA) - <http://www.e-cancer.fr/>
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) - <https://www.sfro.fr/>
- Société française du cancer (SFC) - <http://sfc.asso.fr/>
- *Adelaide Health Technology Assessment* (AHTA) - <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>
- Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) - <https://www.cda-amc.ca/fr>
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) - <http://www.ahrq.gov/>
- *Alberta Health Services* - <https://www.albertahealthservices.ca/>
- *American Brachytherapy Society* (ABS) - <https://www.americanbrachytherapy.org/>
- *American Cancer Society* (ACS) - <http://www.cancer.org/>
- *American College of Radiology* (ACR) - <https://www.acr.org/>
- *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) - <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html>
- *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) - <https://www.astro.org/>
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) - <http://www.asco.org>
- *American Urological Association* (AUA) - <http://www.auanet.org>
- Association canadienne de radio-oncologie (ACRO) - <https://www.caro-acro.ca/canadian-brachytherapy-group/>
- *BMJ Best Practice* - <https://bestpractice.bmj.com>
- *British Association of Surgical Oncology* (BASO) - <http://www.baso.org.uk>
- *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) - <http://www.bccancer.bc.ca/>
- *Canadian Cancer Society* (CCS) - <https://cancer.ca/>
- *Canadian Urological Association* (CUA) - <http://www.cua.org>
- *Cancer Care Ontario* (CCO) - <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) - <https://kce.fgov.be/fr>
- *Cochrane Library* - <https://www.cochranelibrary.com/>
- *European Association of Urology* (EAU) - <https://uroweb.org/guidelines>
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) - <http://www.esmo.org/>
- *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) - <https://www.estro.org/>
- *Guidelines International Network* (GIN) <http://www.g-i-n.net/>

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) - <https://www.inesss.qc.ca/>
- *Institute for Clinical and Economic Reviews (ICER)* - <https://icer.org/>
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* - <http://www.inahta.org/>
- *International Society of Geriatric Oncology (SIOG)* - <https://siog.org/>
- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)* - <http://www.msac.gov.au>
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* - <https://www.nccn.org/>
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* - <https://nhmrc.gov.au/>
- *National Institute for Health and Care Research (NIHR)* - <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/#/>
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* - <http://www.nice.org.uk>
- *Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC)* - <http://www.hqontario.ca/>
- *Royal College of Radiologists (RCR)* - <https://www.rcr.ac.uk>
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* - <http://www.sign.ac.uk>
- *Society of Urologic Oncology (SUO)* - <https://suonet.org/home.asp>
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)* - <https://www.sbu.se/en>
- *Tripdatabase* - <http://www.tripdatabase.com/index.html>

Annexe 5. Critère d'évaluation principal et critères d'évaluation intermédiaires (ou critères de substitution) pour l'évaluation des traitements du cancer localisé de la prostate

En cancérologie, la survie globale (SG) représente le critère d'évaluation principal de référence dans les essais cliniques.

La cause de décès des patients atteints d'un cancer de la prostate est rarement liée à leur cancer dans les cinq ans qui suivent son diagnostic mais à d'autres causes ; cela nécessite de réaliser des essais cliniques avec un très grand nombre de patients et une durée de suivi de plus d'une décennie afin de démontrer une amélioration de la survie des patients.

L'utilisation de critères cliniques intermédiaires comme des critères de substitution de la SG permettrait de raccourcir la durée requise de suivi ainsi qu'une évaluation plus précoce de l'efficacité de nouvelles thérapies.

Tout critère d'évaluation intermédiaire doit être validé par des méthodes statistiques robustes avant d'être utilisé comme critère de substitution de la SG.

Les critères d'évaluation intermédiaires basés sur la mesure du PSA, tout comme les critères intermédiaires de récurrence locale, ne sont pas des critères d'évaluation de substitution validés de la SG chez les hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate traités par chirurgie ou radiothérapie.

La survie sans métastases a été identifiée comme un critère de substitution validé de la SG chez les hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate traités par chirurgie ou radiothérapie. Ce critère a commencé à être intégré comme critère d'évaluation principal de l'efficacité dans des études randomisées portant sur le cancer localisé de la prostate.

Des investigations doivent être poursuivies, notamment pour les essais spécifiques à la radiothérapie testant l'escalade de dose, l'irradiation nodale ou encore l'hypo-fractionnement. Bien que non standardisée, l'étude de la qualité de vie relative à la santé représente un critère d'évaluation complémentaire permettant d'évaluer le bénéfice d'un traitement d'un point de vue du patient et de la santé publique.

Le critère d'évaluation principal est un paramètre clinique ou biologique servant à évaluer l'efficacité de nouvelles options thérapeutiques ; dans cette optique, il doit correspondre au critère le plus cliniquement pertinent vis-à-vis de l'objectif thérapeutique.

En cancérologie, la survie globale⁷⁷ (SG) est un critère d'évaluation centré sur le patient et représente le critère d'évaluation principal de référence dans les essais cliniques (13). Cela dit, pour les cancers de bon pronostic comme le CaP⁷⁸, la faible différence attendue en matière de SG entre les deux bras de traitement conduit à la nécessité d'inclure un nombre important de sujets dans les études et d'augmenter leur durée de suivi. Cette augmentation du nombre de sujets à inclure et de leur durée de suivi ont pour conséquence d'augmenter le coût des essais cliniques (13). De plus, l'allongement de la période de suivi induit également un allongement des conclusions de l'essai retardant de ce fait la mise à disposition d'une thérapie potentiellement efficace ou moins toxique pour les patients.

⁷⁷ C'est le temps entre la randomisation (ou l'inclusion des sujets pour les études de cohorte) ou le début du traitement jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause. Les sujets perdus de vue ou vivants à la date de point sont dits censurés. La **survie spécifique au cancer** (temps entre la randomisation ou le début du traitement jusqu'au décès lié au cancer étudié) est un critère pertinent mais il reste rarement utilisé en raison de la difficulté à identifier la cause spécifique du décès en l'absence d'autopsie. Par ailleurs, ce critère d'évaluation est souvent de nature composite, d'où la difficulté de le définir (13).

⁷⁸ La majorité des hommes traités pour un cancer de la prostate décède d'une autre cause.

Selon le groupe de travail international ICECaP (*International Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate*), le délai médian entre l'inclusion du premier sujet et la fin de l'essai utilisant la SG en tant que critère d'évaluation principal des traitements du CaP localisé, est de l'ordre de 12 à 15 ans (59). Afin de réduire cette longue période de suivi, la recherche et l'utilisation de critères d'évaluation intermédiaires ou critères de substitution (« *surrogate endpoint* ») de la SG ne cessent de se développer ; ces critères de substitution sont généralement des critères d'évaluation centrés sur la tumeur (13). Cependant, avant de pouvoir être utilisés pour mesurer le bénéfice d'une approche thérapeutique, ces critères d'évaluation évalués plus précocement que la SG doivent être rigoureusement validés.

L'approche méta-analytique en deux étapes, qui est proposée par Buyse *et al.* (60), représente la méthode statistique la plus robuste (59) pour évaluer la validité d'un potentiel critère de substitution à la fois au niveau du patient (évaluer la corrélation entre le critère de substitution et le critère principal) et au niveau de l'essai (vérifier l'existence d'une forte corrélation entre l'effet du traitement sur le critère de substitution et l'effet du traitement sur le critère principal) ; l'approche de validation basée sur un essai unique selon les critères de Prentice (17) ne permet, quant à elle, qu'une évaluation au niveau du patient.

Différents critères intermédiaires⁷⁹ ont été évalués comme substituts potentiels de la SG dans les essais thérapeutiques sur le CaP localisé. Il s'agit de critères biochimiques basés sur le dosage du PSA (e.g. le délai avant échec biochimique⁸⁰, le temps de doublement de PSA), de la récurrence locale, de la survie sans métastases, de la survie sans maladie, ou encore de la survie sans événement (59).

Si quelques essais cliniques (RTOG 9202, TROG 96.01, essai du *Dana-Farber Cancer Institute*) (17) ont validé des critères intermédiaires biochimiques comme des critères de substitution selon l'approche de Prentice, plusieurs études récentes (dont une étude de l'*ICECap working group*) (14-16), utilisant l'approche méta-analytique de Buyse *et al.* (60), ont conclu que les critères d'évaluation intermédiaires basés sur l'échec biochimique, tout comme les critères intermédiaires de récurrence locale, ne peuvent être utilisés comme des critères d'évaluation de substitution de la SG dans les essais cliniques (17). D'après ces mêmes études (14-16), la survie sans métastases (suivi moyen de 9 ans) est le seul critère de substitution valide de la SG chez les hommes traités par chirurgie ou radiothérapie pour un CaP localisé. Néanmoins, si la corrélation entre l'effet du traitement sur la survie sans métastases et la SG était très forte pour les essais portant sur la radiothérapie associée à l'hormonothérapie, Gharzai *et al.* (16) estiment que des investigations doivent être poursuivies pour les essais spécifiques à la radiothérapie testant l'escalade de dose, l'irradiation nodale ou l'hypofractionnement considérant quela survie sans métastases pourrait ne pas être un critère de substitution valide pour ces essais.

Selon Fiteni *et al.* (13), en l'absence de critères intermédiaires validés, l'étude de la qualité de vie relative à la santé peut représenter, malgré son caractère non standardisé, un critère d'évaluation complémentaire permettant d'évaluer le bénéfice d'un traitement tant d'un point de vue du patient que d'un point de vue de la santé publique.

⁷⁹ Cf. définition selon l'ICECaP (*the international Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate*) (59).

⁸⁰ Défini en fonction de la thérapie locale.

Annexe 6. Liste des publications examinées *in extenso* non incluses lors de la sélection bibliographique - motifs de non inclusions

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Al Hussein Al Awamlh <i>et al.</i>	2024	(61)	<i>Functional Outcomes After Localized Prostate Cancer Treatment</i>	Intervention hors champ
Ali <i>et al.</i>	2009	(62)	<i>A comparative study of seed localization and dose calculation on pre- and post-implantation ultrasound and CT images for low-dose-rate prostate brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Alitto <i>et al.</i>	2020	(63)	<i>BIT-ART: Multicentric Comparison of HDR-brachytherapy, Intensity-modulated Radiotherapy and Tomotherapy for Advanced Radiotherapy in Prostate Cancer</i>	Type de publication hors champ (étude pilote)
Alsadius <i>et al.</i>	2014	(64)	<i>Patient-reported gastrointestinal symptoms among long-term survivors after radiation therapy for prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Amini <i>et al.</i>	2016	(65)	<i>Survival outcomes of radiotherapy with or without androgen-deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer using the National Cancer Data Base</i>	Intervention (technique RT3D) - Étude observationnelle comparative rétrospective
Amini <i>et al.</i>	2015	(66)	<i>Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base</i>	Intervention hors champ
Aronowitz <i>et al.</i>	2008	(67)	<i>Inter-institutional variation of implant activity for permanent prostate brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Badakhshi <i>et al.</i>	2015	(68)	<i>Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low-risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Beaudry <i>et al.</i>	2023	(69)	<i>Comparison of four-year toxicities and local control of ultra-hypofractionated vs moderate-hypofractionated image guided prostate radiation with HDR brachytherapy boost: A phase I-II single institution trial</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Berndtsson <i>et al.</i>	2002	(70)	<i>Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study</i>	Comparateur hors champ
Boehle <i>et al.</i>	2020	(71)	<i>Comparison of outcome endpoints in intermediate- and high-risk prostate cancer after combined-modality radiotherapy</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Chapet et al.	2017	(72)	<i>Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Chen et al.	2021	(73)	<i>Stereotactic Body Radiation Therapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost in Combination With Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Single-Institution Propensity Score Matched Analysis</i>	Intervention hors champ
Chen et al.	2009	(74)	<i>Maximum vs. mono androgen blockade and the risk of recurrence in men with localized prostate cancer undergoing brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Chin et al.	2023	(75)	<i>Clinical and treatment characteristics of secondary bladder malignancies following low dose rate brachytherapy for prostate cancer</i>	Critères d'évaluation hors champ
Chin et al.	2006	(76)	<i>High dose rate iridium-192 brachytherapy as a component of radical radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Choudhury et al.	2024	(77)	<i>Timing of High-Dose-Rate Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy in Patients With Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer and Its Effects on Toxicity and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial (THEPCA)</i>	Comparateur hors champ
Choudhury et al.	2014	(78)	<i>Patient-reported outcomes and health-related quality of life in prostate cancer treated with a single fraction of high dose rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Crook J et al.	2024	(79)	<i>A Randomized Trial Comparing Quality of Life After Low-Dose Rate or High-Dose Rate Prostate Brachytherapy Boost With Pelvic External Beam Radiation Therapy</i>	Comparateur hors champ
Dawson et al.	1994	(80)	<i>Dose effects of seeds placement deviations from pre-planned positions in ultrasound guided prostate implants</i>	Intervention hors champ
Dayes et al.	2017	(23)	<i>Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy With External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate</i>	Comparateur hors champ - Technique RT2D
De Brian et al.	2022	(46)	<i>Patient-reported Outcomes After External Beam Radiotherapy With Low Dose Rate Brachytherapy Boost vs Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: Five-year Results From a Prospective Comparative Effectiveness Study</i>	Comparateur hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Demanes et al.	2009	(81)	<i>Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation</i>	Comparateur hors champ
Den et al.	2020	(82)	<i>A phase IB clinical trial of 15 Gy HDR brachytherapy followed by hypofractionated/SBRT in the management of intermediate-risk prostate cancer</i>	Type de publication hors champ
Denham et al.	2019	(83)	<i>Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial</i>	Intervention hors champ
Denham et al.	2015	(84)	<i>Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial</i>	Intervention hors champ
Denham et al.	2012	(85)	<i>Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuporelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): Secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial</i>	Intervention hors champ
Denham et al.	2012	(86)	<i>Rectal and urinary dysfunction in the TROG 03.04 RADAR trial for locally advanced prostate cancer</i>	Intervention hors champ
Dess et al.	2019	(87)	<i>The current state of randomized clinical trial evidence for prostate brachytherapy</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
D'Haese et al.	2004	(88)	<i>Short- and long-term HRQOL issues following brachytherapy for prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Donnelly et al.	1991	(89)	<i>Iridium-192 brachytherapy in the treatment of cancer of the prostate</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Eller et al.	2006	(90)	<i>Prospective study of quality of life of patients receiving treatment for prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Ennis et al.	2018	(91)	<i>Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Evans et al.	2015	(92)	<i>Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Falchook <i>et al.</i>	2016	(93)	<i>Evaluation of the effectiveness of adding androgen deprivation to modern dose-escalated radiotherapy for men with favorable intermediate-risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Falk <i>et al.</i>	2017	(94)	<i>High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Comparison of three different fractionation schemes</i>	Comparateur hors champ
Fang <i>et al.</i>	2008	(95)	<i>Comparison of the outcome and morbidity for localized or locally advanced prostate cancer treated by high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy (EBRT) versus EBRT alone</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Finney <i>et al.</i>	2005	(96)	<i>Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Fischer-Valuck <i>et al.</i>	2020	(97)	<i>Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer</i>	Population d'étude hors champ
Fröhlich <i>et al.</i>	2020	(98)	<i>Biological dose summation of intensity-modulated arc therapy and image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in intermediate- And high-risk prostate cancer</i>	Critères d'évaluation hors champ
Galalae <i>et al.</i>	2004	(99)	<i>Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Garin <i>et al.</i>	2023	(100)	<i>Patient-reported outcomes before treatment for localized prostate cancer: are there differences among countries? Data from the True North Global Registry</i>	Intervention hors champ
Gaudet <i>et al.</i>	2010	(101)	<i>Dose escalation to the dominant intraprostatic lesion defined by sextant biopsy in a permanent prostate I-125 implant: a prospective comparative toxicity analysis</i>	Intervention hors champ
Gesztesi <i>et al.</i>	2024	(102)	<i>Alterations of Sexual and Erectile Functions after Brachytherapy for Prostate Cancer Based on Patient-Reported Questionnaires</i>	Intervention hors champ
Gesztesi <i>et al.</i>	2024	(102)	<i>Alterations of Sexual and Erectile Functions after Brachytherapy for Prostate Cancer Based on Patient-Reported Questionnaires</i>	Doublon
Ghadjar <i>et al.</i>	2011	(103)	<i>Urethral toxicity vs. cancer control--lessons to be learned from high-dose rate brachytherapy combined with intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (non comparative)

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Ghaly <i>et al.</i>	2003	(104)	<i>The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy-related morbidity: Morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials</i>	Comparateur hors champ
Glicksman <i>et al.</i>	2021	(105)	<i>Elective nodal ultra hypofractionated radiation for prostate cancer: Safety and efficacy from four prospective clinical trials</i>	Intervention hors champ
Greenberger <i>et al.</i>	2020	(106)	<i>Comparing Radiotherapy to Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Narrative Review of Mortality and Quality-of-Life Outcomes</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Gresswell <i>et al.</i>	2016	(107)	<i>Hypofractionated image guided radiation therapy followed by prostate seed implant boost for men with newly diagnosed intermediate and high risk adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase 2 prospective study</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Grzywacz <i>et al.</i>	2023	(108)	<i>Normal Tissue Integral Dose as a Result of Prostate Radiation Therapy: A Quantitative Comparison Between High-Dose-Rate Brachytherapy and Modern External Beam Radiation Therapy Techniques</i>	Critères d'évaluation hors champ
Guy <i>et al.</i>	2021	(109)	<i>Characterizing Surgical and Radiotherapy Outcomes in Non-metastatic High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Comparateur hors champ
Haack L, <i>et al.</i>	2025	(110)	<i>Associations of dose to the urethra and long-term patient-reported outcomes after radiotherapy with EBRT and HDR brachytherapy boost for prostate cancer</i>	Type de publication hors champ
Hachiya <i>et al.</i>	2005	(111)	<i>A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Hayashi <i>et al.</i>	2020	(112)	<i>Outcomes of treatment for localized prostate cancer in a single institution: comparison of radical prostatectomy and radiation therapy by propensity score matching analysis</i>	Comparateur hors champ
Helou <i>et al.</i>	2022	(113)	<i>A comparative study of patient-reported outcomes after contemporary radiation techniques for prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Herlemann <i>et al.</i>	2024	(114)	<i>Long-term Prostate Cancer-specific Mortality After Prostatectomy, Brachytherapy, External Beam Radiation Therapy, Hormonal Therapy, or Monitoring for Localized Prostate Cancer</i>	Intervention hors champ
Hintz <i>et al.</i>	1996	(115)	<i>Rectal radiation tolerance when treating carcinoma of the prostate with combined external beam and transperineal interstitial irradiation</i>	Type de publication hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Hjäl m-Eriksson <i>et al.</i>	2015	(116)	<i>Long-term health-related quality of life after curative treatment for prostate cancer: a regional cross-sectional comparison of two standard treatment modalities</i>	Comparateur hors champ
Hoskin <i>et al.</i>	2014	(117)	<i>Dosimetric predictors of biochemical control of prostate cancer in patients randomised to external beam radiotherapy with a boost of high dose rate brachytherapy</i>	Critères d'évaluation hors champ
Hsu <i>et al.</i>	2010	(118)	<i>Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Hsu <i>et al.</i>	2000	(118)	<i>Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation</i>	Critères d'évaluation hors champ
Huang <i>et al.</i>	2019	(119)	<i>Evaluation of Cancer Specific Mortality with Surgery versus Radiation as Primary Therapy for Localized High Grade Prostate Cancer in Men Younger Than 60 Years</i>	Comparateur hors champ
Huang <i>et al.</i>	2011	(120)	<i>Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Hurwitz <i>et al.</i>	2008	(121)	<i>Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer: an initial report of CALGB 99809</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Ishiyama <i>et al.</i>	2017	(122)	<i>Nationwide multi-institutional retrospective analysis of high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An Asian Prostate HDR-BT Consortium</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Ishiyama <i>et al.</i>	2014	(123)	<i>High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk and very high-risk prostate cancer: outcomes after 5-year follow-up</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Jani <i>et al.</i>	2006	(124)	<i>Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Jani <i>et al.</i>	2004	(125)	<i>Biological effective dose for comparison and combination of external beam and low-dose rate interstitial brachytherapy prostate cancer treatment plans</i>	Critères d'évaluation hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Jimenez-Garcia et al.	2023	(126)	<i>LDR brachytherapy offers superior tumor control to single-fraction HDR prostate brachytherapy: A prospective study</i>	Intervention hors champ
Jo et al.	2005	(127)	<i>Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life</i>	Comparateur hors champ
Johnson et al.	2017	(128)	<i>Brachytherapy Boost Utilization and Survival in Unfavorable-risk Prostate Cancer</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Joseph et al.	2020	(43)	<i>Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial</i>	Intervention (technique RT3D) - étude prospective non randomisée
Joseph et al.	2008	(129)	<i>Analysis of health related quality of life (HRQoL) of patients with clinically localized prostate cancer, one year after treatment with external beam radiotherapy (EBRT) alone versus EBRT and high dose rate brachytherapy (HDRBT)</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Joseph et al.	2004	(130)	<i>Iodine-125 brachytherapy for prostate cancer: first published Australian experience</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Ka et al.	2023	(131)	<i>Outcomes following brachytherapy boost for intermediate- and high-risk prostate cancer: a retrospective bicenter study by the SFRO Brachytherapy Group</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Kahlmeter Brandell J et al.	2024	(132)	<i>Moderately hypofractionated prostate-only versus whole-pelvis radiotherapy for high-risk prostate cancer: A retrospective real-world single-center cohort study</i>	Comparateur hors champ
Kalakota et al.	2010	(133)	<i>Late rectal toxicity after prostate brachytherapy: influence of supplemental external beam radiation on dose-volume histogram analysis</i>	Comparateur hors champ
Kaye et al.	1995	(134)	<i>Detailed preliminary analysis of 125iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach</i>	Comparateur hors champ
Kee et al.	2018	(21)	<i>Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials</i>	Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, comparateur hors champs pour un essai en RT2D).
Kent et al.	2019	(135)	<i>Improved survival for patients with prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy boost to EBRT compared with EBRT alone</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Kestin <i>et al.</i>	2000	(136)	<i>Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Khor <i>et al.</i>	2013	(137)	<i>Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs external beam radiation therapy alone for prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Kim <i>et al.</i>	2023	(138)	<i>Dose-escalated radiotherapy for clinically localized and locally advanced prostate cancer</i>	Intervention hors champ
King <i>et al.</i>	2019	(139)	<i>A comparative analysis of overall survival between high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boosts for unfavorable-risk prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Kishan <i>et al.</i>	2018	(140)	<i>Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Kluska <i>et al.</i>	2024	(141)	<i>Ultra-low dose rate brachytherapy (uLDR-BT) in treatment of patients with unfavorable intermediate-risk group prostate cancer — retrospective analysis</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Koga <i>et al.</i>	2019	(142)	<i>Patient-reported health-related quality of life up to three years after the treatment with permanent brachytherapy: Outcome of the large-scale, prospective longitudinal study in Japanese-Prostate Cancer Outcome Study by Permanent I-125 Seed Implantation (J-POPS)</i>	Comparateur hors champ
Kollmeier <i>et al.</i>	2022	(143)	<i>Combined brachytherapy and ultra-hypofractionated radiotherapy for intermediate-risk prostate cancer: Comparison of toxicity outcomes using a high-dose-rate (HDR) versus low-dose-rate (LDR) brachytherapy boost</i>	Comparateur hors champ
Kollmeier <i>et al.</i>	2020	(144)	<i>Low-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Ultrahypofractionated Radiation Therapy for Clinically Localized, Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From a Prospective Trial</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Konaka <i>et al.</i>	2012	(145)	<i>Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): Study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial</i>	Intervention hors champ
Kong <i>et al.</i>	2022	(146)	<i>Dosimetric comparison of MR-guided adaptive IMRT versus 3DOF-VMAT for prostate stereotactic radiotherapy</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Koontz <i>et al.</i>	2009	(147)	<i>Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Krauss <i>et al.</i>	2023	(44)	<i>Dose-Escalated Radiotherapy Alone or in Combination With Short-Term Androgen Deprivation for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial</i>	Comparateur hors champ
Laing <i>et al.</i>	2018	(148)	<i>Low-dose-rate brachytherapy for the treatment of localised prostate cancer in men with a high risk of disease relapse</i>	Comparateur hors champ
Langley <i>et al.</i>	2018	(149)	<i>Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Lavallee <i>et al.</i>	2024	(150)	<i>US-guided EM tracked system for HDR brachytherapy: A first in-men randomized study for whole prostate treatment</i>	Comparateur hors champ
Lawton <i>et al.</i>	2011	(151)	<i>Long-term results of a phase II trial of ultrasound-guided radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05)</i>	Intervention hors champ
Lawton <i>et al.</i>	2012	(152)	<i>Long-term results of an RTOG Phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Lazarev <i>et al.</i>	2018	(153)	<i>Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up</i>	Comparateur hors champ
Lee <i>et al.</i>	2007	(154)	<i>Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Lee <i>et al.</i>	2006	(155)	<i>A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG P-0019</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Lee <i>et al.</i>	2003	(156)	<i>The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States</i>	Type de publication hors champ
Lee <i>et al.</i>	2002	(157)	<i>The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy</i>	Type de publication hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Lee PL <i>et al.</i>	2024	(158)	<i>Comparison of perioperative and subacute postoperative complications between LDR and HDR monotherapy brachytherapy for prostate cancer</i>	Intervention hors champ
Lei <i>et al.</i>	2015	(159)	<i>Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Lev <i>et al.</i>	2004	(160)	<i>Quality of life of men treated with brachytherapies for prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (études de facteurs prédictifs)
Li <i>et al.</i>	2021	(161)	<i>A comparative analysis between low-dose-rate brachytherapy and external beam radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer in Asian men</i>	Intervention hors champ
Liang <i>et al.</i>	2023	(162)	<i>The direct prognosis comparison of 125I low-dose-rate brachytherapy versus laparoscopic radical prostatectomy for patients with intermediate-risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Martinez <i>et al.</i>	2021	(163)	<i>Five-year quality of life in patients with high-risk localized prostate cancer treated with external beam radiotherapy alone versus external beam radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost: A prospective multicenter study</i>	Intervention (technique RT3D) - étude prospective non randomisée
Martinez <i>et al.</i>	2016	(164)	<i>Ten-year outcomes for prostate cancer patients with Gleason 8 through 10 treated with external beam radiation and high-dose-rate brachytherapy boost in the PSA era</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Martinez <i>et al.</i>	2005	(165)	<i>Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime</i>	Comparateur hors champ
Martinez <i>et al.</i>	1995	(166)	<i>Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Mate <i>et al.</i>	2003	(167)	<i>High dose rate prostate brachytherapy with 192Iridium: The Seattle experience</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Matsuoka <i>et al.</i>	2022	(168)	<i>Focal brachytherapy for localized prostate cancer: 5.7-year clinical outcomes and a pair-matched study with radical prostatectomy</i>	Intervention hors champ
McClelland <i>et al.</i>	2019	(169)	<i>Is moderate hypofractionation accepted as a new standard of care in north america for prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy? Survey of genitourinary expert radiation oncologists</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
McLaughlin <i>et al.</i>	1999	(170)	<i>Permanent implantation of 125I sources in the prostate: radical limits of simplicity</i>	Intervention hors champ
Mendez <i>et al.</i>	2023	(171)	<i>Is Ultrahypofractionated Whole Pelvis Radiation Therapy (WPRT) as Well Tolerated as Conventionally Fractionated WPRT in Patients With Prostate Cancer? Early Results From the HOPE Trial</i>	Comparateur hors champ
Mendez <i>et al.</i>	2020	(172)	<i>Is hypofractionated whole pelvis radiotherapy (WPRT) as well tolerated as conventionally fractionated WPRT in prostate cancer patients? The HOPE trial</i>	Comparateur hors champ
Mendez <i>et al.</i>	2018	(173)	<i>Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Mendez <i>et al.</i>	2024	(171)	<i>Is Ultrahypofractionated Whole Pelvis Radiation Therapy (WPRT) as Well Tolerated as Conventionally Fractionated WPRT in Patients With Prostate Cancer? Early Results From the HOPE Trial</i>	Doublon
Merrick <i>et al.</i>	2017	(174)	<i>Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy?: Results of two prospective randomized trials</i>	Comparateur hors champ
Merrick <i>et al.</i>	2016	(175)	<i>Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease?</i>	Comparateur hors champ
Merrick <i>et al.</i>	2015	(176)	<i>Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials</i>	Comparateur hors champ
Merrick <i>et al.</i>	2006	(177)	<i>Permanent prostate brachytherapy: Is supplemental external-beam radiation therapy necessary?</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Merrick <i>et al.</i>	2005	(178)	<i>The impact of radiation dose to the urethra on brachytherapy-related dysuria</i>	Comparateur hors champ
Merrick <i>et al.</i>	2005	(179)	<i>Erectile function after prostate brachytherapy</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Merrick <i>et al.</i>	2003	(180)	<i>Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: Results of two prospective randomized trials</i>	Comparateur hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Merrick <i>et al.</i>	2002	(181)	<i>Biochemical outcome for hormone-naïve patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Miccio <i>et al.</i>	2021	(182)	<i>Quantifying treatment selection bias effect on survival in comparative effectiveness research: findings from low-risk prostate cancer patients</i>	Type de publication hors champ
Michalski <i>et al.</i>	2023	(183)	<i>Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial</i>	Comparateur hors champ
Mohammed <i>et al.</i>	2018	(184)	<i>Short-term Toxicity of High Dose Rate Brachytherapy in Prostate Cancer Patients with Inflammatory Bowel Disease</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Moll <i>et al.</i>	2025	(185)	<i>Biochemical control in intermediate- and high-risk prostate cancer after EBRT with and without brachytherapy boost</i>	Intervention (technique RT3D ou RCMI et proportions non renseignées) - étude observationnelle comparative rétrospective
Momma <i>et al.</i>	2006	(186)	<i>Three-year results of treatment for prostate cancer with low-dose rate temporary iridium-192 brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Monda S <i>et al.</i>	2024	(187)	<i>Secondary Bladder Cancer After Prostate Cancer Treatment: An Age-matched Comparison Between Radiation and Surgery</i>	Critères d'évaluation hors champ
Morton <i>et al.</i>	2013	(188)	<i>Brachytherapy: Current status and future strategies - can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy?</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Mukai <i>et al.</i>	2018	(189)	<i>Acute and late toxicities in localized prostate cancer patients treated with low-dose 125I brachytherapy (110 Gy) in combination with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone (160 Gy)</i>	Comparateur hors champ
Muralidhar <i>et al.</i>	2016	(190)	<i>Brachytherapy boost and cancer-specific mortality in favorable high-risk versus other high-risk prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Nakano <i>et al.</i>	2015	(191)	<i>Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy by using loose seeds: Japanese prostate cancer outcome study of permanent iodine-125 seed implantation (J-POPS) multi-institutional cohort study</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Nanda <i>et al.</i>	2010	(192)	<i>Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy</i>	Comparateur hors champ
Narayana <i>et al.</i>	2005	(193)	<i>Randomized trial of high- and low-source strength 125I prostate seed implants</i>	Comparateur hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Ng et al.	2018	(194)	<i>Outcomes of Asian patients with localized prostate cancer treated with combined intensity modulated radiation therapy (IMRT) and high dose rate (HDR) brachytherapy: A single institution experience</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Ohashi et al.	2015	(195)	<i>Urinary and Rectal Toxicity Profiles After Permanent Iodine-125 Implant Brachytherapy in Japanese Men: Nationwide J-POPS Multi-institutional Prospective Cohort Study</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Okamoto et al.	2017	(196)	<i>High biologically effective dose radiation therapy using brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Olarte et al.	2016	(197)	<i>Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes</i>	Comparateur hors champ
Olsson et al.	2013	(198)	<i>Patient-reported genitourinary toxicity for long-term prostate cancer survivors treated with radiation therapy</i>	Comparateur hors champ
Ong et al.	2023	(199)	<i>Population-based patient-reported quality of life outcomes following low-dose-rate versus high-dose-rate brachytherapy monotherapy for low-intermediate risk prostate cancer</i>	Intervention hors champ
Ong et al.	2022	(200)	<i>Real-world utilisation of brachytherapy boost and patient-reported functional outcomes in men who had external beam radiation therapy for prostate cancer in Australia</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Ong et al.	2024	(201)	<i>Long-Term Quality-of-Life Outcomes After Prostate Radiation Therapy With or Without High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: Post Hoc Analysis of TROG 03.04 RADAR</i>	Intervention (technique RT3D ou RCMI et proportions non renseignées) - étude prospective non randomisée
Oshikane et al.	2021	(202)	<i>A comparative study of high-dose-rate brachytherapy boost combined with external beam radiation therapy versus external beam radiation therapy alone for high-risk prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Palvai et al.	2015	(203)	<i>Timing of High-Dose Rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy in Intermediate and High-Risk Localized Prostate CAncer (THEPCA) Patients and Its Effects on Toxicity and Quality of Life: Protocol of a Randomized Feasibility Trial</i>	Comparateur hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Paly <i>et al.</i>	2021	(204)	<i>Patient-reported Quality of Life After SBRT, LDR, and HDR Brachytherapy for Prostate Cancer: A Comparison of Outcomes</i>	Intervention hors champ
Panichevaluk <i>et al.</i>	2017	(205)	<i>Combined high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) and whole pelvic radiation therapy (WPRT) in node negative, intermediate- to high-risk localised prostate cancer: Clinical outcomes and patient behaviours across ethnicities</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Patel <i>et al.</i>	2023	(206)	<i>A Contemporary Report of Low-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer Using MRI for Risk Stratification: Disease Outcomes and Patient-Reported Quality of Life †</i>	Comparateur hors champ
Patel <i>et al.</i>	2023	(207)	<i>Association of Brachytherapy Boost with Overall Survival for Gleason 9-10 Prostate Cancer: The Impact of Primary versus Secondary Pattern 5</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Patel <i>et al.</i>	2023	(208)	<i>External Beam Radiation Therapy With or Without Brachytherapy Boost in Men With Very-High-Risk Prostate Cancer: A Large Multicenter International Consortium Analysis</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Pettersson <i>et al.</i>	2020	(209)	<i>Comparative effectiveness of different radical radiotherapy treatment regimens for prostate cancer: A population-based cohort study</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Pickles <i>et al.</i>	2010	(210)	<i>Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis</i>	Intervention hors champ
Potters <i>et al.</i>	2010	(211)	<i>Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable</i>	Intervention hors champ
Potters <i>et al.</i>	2000	(212)	<i>The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Prada Gómez <i>et al.</i>	2005	(213)	<i>High dose brachytherapy (real time) in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer: technical description and preliminary experience</i>	Type de publication hors champ
Rades <i>et al.</i>	2007	(214)	<i>Experiences with a new high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost technique for T3b prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Roberts <i>et al.</i>	2014	(215)	<i>A modelled comparison of prostate cancer control rates after high-dose-rate brachytherapy (3145 multicentre patients) combined with, or in contrast to, external-beam radiotherapy</i>	Comparateur hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Roeloffzen <i>et al.</i>	2011	(216)	<i>Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate</i>	Intervention hors champ
Rosenberg <i>et al.</i>	2012	(217)	<i>Hormonal therapy or external-beam radiation with brachytherapy and the risk of death from prostate cancer in men with intermediate risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Saito <i>et al.</i>	2015	(218)	<i>Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS)</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Sanmamed <i>et al.</i>	2020	(219)	<i>Tumor-targeted dose escalation for localized prostate cancer using MR-guided HDR brachytherapy (HDR) or integrated VMAT (IB-VMAT) boost: Dosimetry, toxicity and health related quality of life</i>	Comparateur hors champ
Sathya <i>et al.</i>	2005	(22)	<i>Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate</i>	Comparateur hors champ - technique RT2D
Savdie <i>et al.</i>	2012	(220)	<i>High-dose rate brachytherapy compared with open radical prostatectomy for the treatment of high-risk prostate cancer: 10 year biochemical freedom from relapse</i>	Comparateur hors champ
Schafer <i>et al.</i>	2008	(221)	<i>Long-term health-related quality-of-life outcomes after permanent prostate brachytherapy</i>	Intervention hors champ
Schiffmann <i>et al.</i>	2015	(222)	<i>Additional androgen deprivation makes the difference: Biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients after HDR brachytherapy and external beam radiotherapy</i>	Intervention hors champ
Serrano <i>et al.</i>	2016	(223)	<i>Comparative study of late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy: With or without supplemental external beam radiotherapy</i>	Comparateur hors champ
Seymour <i>et al.</i>	2022	(224)	<i>Patient reported outcomes for quality of life (QOL) by Expanded Prostate Cancer Index (EPIC) on average 15 years post treatment</i>	Intervention hors champ
Shah <i>et al.</i>	2004	(225)	<i>Rectal complications after prostate brachytherapy</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Sherertz <i>et al.</i>	2004	(226)	<i>The prognostic significance of Gleason pattern 5 in prostate cancer patients treated with Pd 103 plus beam radiation therapy</i>	Type de publication hors champ (étude de facteurs pronostiques)

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Singh et al.	2005	(227)	<i>Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Slevin et al.	2019	(228)	<i>A comparison of outcomes for patients with intermediate and high risk prostate cancer treated with low dose rate and high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy</i>	Comparateur hors champ
EAU ; Slevin et al.	2024	(42)	<i>A Systematic Review of the Efficacy and Toxicity of Brachytherapy Boost Combined with External Beam Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer</i>	Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, critères de sélection des études en grande partie hors champ).
Sloboda et al.	2010	(229)	<i>Time course of prostatic edema post permanent seed implant determined by magnetic resonance imaging</i>	Intervention hors champ
Smolska-Ciszewska et al.	2015	(230)	<i>The effectiveness and side effects of conformal external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy boost compared to conformal external beam radiotherapy alone in patients with prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Song et al.	2008	(231)	<i>Comparison of two treatment approaches for prostate cancer: intensity-modulated radiation therapy combined with 125I seed-implant brachytherapy or 125I seed-implant brachytherapy alone</i>	Comparateur hors champ
Song et al.	2006	(232)	<i>The role of radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Sooriakumaran et al.	2006	(233)	<i>Management of prostate cancer. Part 2: Localized and locally advanced disease</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Soumarová et al.	2007	(234)	<i>Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity</i>	Intervention (technique RT3D) - étude prospective non randomisée
Spadinger et al.	2011	(235)	<i>Quadrant dosimetry as a predictor of biochemical relapse in 125I prostate brachytherapy</i>	Critères d'évaluation hors champ
Spyrou A et al.	2024	(236)	<i>Measuring patient reported outcomes in brachytherapy: Why we should do it and more importantly how</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Steggerda et al.	2010	(237)	<i>Minimizing the number of implantation needles for prostate (125)I brachytherapy: an investigation of possibilities and implications</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
St-Laurent <i>et al.</i>	2024	(238)	<i>Long-Term Second Malignancies in Prostate Cancer Patients Treated With Low-Dose-Rate Brachytherapy and Radical Prostatectomy</i>	Comparateur hors champ
Stock <i>et al.</i>	2010	(239)	<i>Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation</i>	Intervention hors champ
Stone <i>et al.</i>	2009	(240)	<i>Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Stone <i>et al.</i>	2003	(241)	<i>Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate</i>	Type de publication hors champ (revue narrative)
Stromberg <i>et al.</i>	1997	(242)	<i>Conformal high dose rate iridium-192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment</i>	Comparateur hors champ
Stromberg <i>et al.</i>	1995	(243)	<i>Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Takam <i>et al.</i>	2010	(244)	<i>Assessment of normal tissue complications following prostate cancer irradiation: comparison of radiation treatment modalities using NTCP models</i>	Critères d'évaluation hors champ
Tamihardja <i>et al.</i>	2022	(245)	<i>Propensity score-matched analysis comparing dose-escalated intensity-modulated radiation therapy versus external beam radiation therapy plus high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D ou RCMI proportions et non renseignées dans le bras interventionnel) - étude observationnelle rétrospective
Tanaka <i>et al.</i>	2017	(246)	<i>Comparison of PSA value at last follow-up of patients who underwent low-dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer</i>	Intervention hors champ
Taussky <i>et al.</i>	2018	(247)	<i>A comparison of early prostate-specific antigen decline between prostate brachytherapy and different fractionation of external beam radiation-Impact on biochemical failure</i>	Intervention hors champ
Tilki <i>et al.</i>	2019	(248)	<i>Surgery vs Radiotherapy in the Management of Biopsy Gleason Score 9-10 Prostate Cancer and the Risk of Mortality</i>	Comparateur hors champ
Tiruye <i>et al.</i>	2022	(249)	<i>Patient-reported functional outcome measures and treatment choice for prostate cancer</i>	Intervention hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Tran <i>et al.</i>	2005	(250)	<i>Rectal fistulas after prostate brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Tsubokura <i>et al.</i>	2018	(251)	<i>Comparison of Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy and Low-dose Rate Brachytherapy with or without External Beam Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer</i>	Comparateur hors champ
Tsumura <i>et al.</i>	2022	(252)	<i>Direct comparison of low-dose-rate brachytherapy versus radical prostatectomy using the surgical definition of biochemical recurrence for patients with intermediate-risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Tward <i>et al.</i>	2016	(253)	<i>Time Course and Accumulated Risk of Severe Urinary Adverse Events After High- Versus Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy With or Without External Beam Radiation Therapy</i>	Intervention hors champ
Urabe <i>et al.</i>	2023	(254)	<i>Long-term outcomes of radical prostatectomy versus low-dose-rate brachytherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: Propensity score matched comparison</i>	Comparateur hors champ
Urabe <i>et al.</i>	2022	(255)	<i>How long is long enough to secure disease control after low-dose-rate brachytherapy in combination with other modalities in intermediate-risk, localized prostate cancer?</i>	Comparateur hors champ
van Son <i>et al.</i>	2021	(256)	<i>Conventional radical versus focal treatment for localised prostate cancer: a propensity score weighted comparison of 6-year tumour control</i>	Intervention hors champ
Vargas <i>et al.</i>	2019	(257)	<i>Initial results of a randomized phase III trial of high dose image guided radiation with or without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Vargas <i>et al.</i>	2006	(258)	<i>Matched-pair analysis of prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with and without pelvic RT and high-dose radiation using high dose rate brachytherapy</i>	Comparateur hors champ
Vargas <i>et al.</i>	2006	(259)	<i>High-dose radiation employing external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features</i>	Intervention hors champ
Vargas <i>et al.</i>	2005	(260)	<i>Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation</i>	Comparateur hors champ
Vicini <i>et al.</i>	2000	(261)	<i>Use of conformal high-dose rate brachytherapy for management of patients with prostate cancer: optimizing dose escalation</i>	Type de publication hors champ (non comparative)

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Vigneault et al.	2018	(262)	<i>Randomised Phase II Feasibility Trial of Image-guided External Beam Radiotherapy With or Without High Dose Rate Brachytherapy Boost in Men with Intermediate-risk Prostate Cancer (CCTG PR15/ NCT01982786)</i>	Type de publication hors champ (étude pilote)
Vigneault et al.	2018	(263)	<i>Does Seed Migration Increase the Risk of Second Malignancies in Prostate Cancer Patients Treated With Iodine-125 Loose Seeds Brachytherapy?</i>	Intervention hors champ
Von Eyben et al.	2016	(264)	<i>Radiotherapy Boost for the Dominant Intraprostatic Cancer Lesion - A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Intervention hors champ
Wahlgren et al.	2004	(265)	<i>Health-related quality of life in men after treatment of localized prostate cancer with external beam radiotherapy combined with (192)ir brachytherapy: a prospective study of 93 cases using the EORTC questionnaires QLQ-C30 and QLQ-PR25</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Wallner et al.	2005	(266)	<i>20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: Preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial</i>	Comparateur hors champ
Wang et al.	2017	(267)	<i>External Beam Radiation Therapy With a Brachytherapy Boost Versus Radical Prostatectomy in Gleason Pattern 5 Prostate Cancer: A Population-Based Cohort Study</i>	Comparateur hors champ
Wang et al.	2003	(268)	<i>Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose</i>	Critères d'évaluation hors champ
Wedde et al.	2023	(269)	<i>External beam radiotherapy of prostate cancer with or without high dose-rate brachytherapy: the Norwegian experience with long-term urinary and bowel adverse effects</i>	Intervention (technique RT3D ou RCMI et proportions non renseignées) - étude observationnelle comparative rétrospective
Wedde et al.	2019	(270)	<i>Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Willen et al.	2023	(271)	<i>High-dose-rate brachytherapy as monotherapy versus as boost in unfavorable intermediate-risk localized prostate cancer: A matched-pair analysis</i>	Comparateur hors champ
Williams et al.	2007	(272)	<i>Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Wilt et al.	2002	(273)	<i>Prostate cancer: non-metastatic</i>	Type de publication hors champ

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Wilt <i>et al.</i>	2014	(274)	<i>Management of low risk and low PSA prostate cancer: Long term results from the prostate cancer intervention versus observation trial</i>	Intervention hors champ
Wong <i>et al.</i>	2009	(275)	<i>Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy</i>	Intervention (technique RT3D dans le bras interventionnel) - étude observationnelle comparative rétrospective
Xiang <i>et al.</i>	2015	(276)	<i>Significant association of brachytherapy boost with reduced prostate cancer-specific mortality in contemporary patients with localized, unfavorable-risk prostate cancer</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Yamazaki <i>et al.</i>	2021	(277)	<i>High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Yamazaki <i>et al.</i>	2020	(278)	<i>Potential risk of other-cause mortality due to long-term androgen deprivation therapy in elderly patients with clinically localized prostate cancer treated with radiotherapy—a confirmation study</i>	Comparateur hors champ
Yamazaki <i>et al.</i>	2019	(279)	<i>High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer</i>	Comparateur hors champ
Yamazaki <i>et al.</i>	2022	(280)	<i>Conventional dose versus dose escalated radiotherapy including high-dose-rate brachytherapy boost for patients with Gleason score 9-10 clinical localized prostate cancer</i>	Intervention (technique RTE non renseignée) - étude observationnelle comparative rétrospective
Yang <i>et al.</i>	2017	(281)	<i>Lack of Benefit From the Addition of External Beam Radiation Therapy to Brachytherapy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer</i>	Comparateur hors champ
Yang <i>et al.</i>	2018	(282)	<i>Lack of Apparent Survival Benefit With Use of Androgen Deprivation Therapy in Patients With High-risk Prostate Cancer Receiving Combined External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy</i>	Intervention (technique RT3D) - étude observationnelle comparative rétrospective
Yeh <i>et al.</i>	2017	(283)	<i>Three-year outcomes of 324 prostate carcinoma patients treated with combination high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy</i>	Type de publication hors champ (non comparative)
Yeung K-KD <i>et al.</i>	2025	(284)	<i>HDR brachytherapy combined with external beam radiotherapy for unfavorable localized prostate cancer: A single center experience from inception to standard of care</i>	Type de publication hors champ (non comparative)

Auteur	Année	Référence	Titre	Motif de non-inclusion
Yorozu <i>et al.</i>	2015	(285)	<i>Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: outcomes of 1300 patients</i>	Comparateur hors champ
Yu <i>et al.</i>	2019	(286)	<i>New sparse implantation technique of I-125 low-dose-rate brachytherapy using concomitant short-term hormonal treatment for low and intermediate-risk prostate cancer: An initial study of therapeutic feasibility</i>	Intervention hors champ
Zamora <i>et al.</i>	2024	(287)	<i>Comparative effectiveness of new treatment modalities for localized prostate cancer through patient-reported outcome measures</i>	Intervention hors champ
Zeng <i>et al.</i>	2023	(288)	<i>Safety and efficacy associated with single-fraction high-dose-rate brachytherapy in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis</i>	Intervention hors champ
Zilli <i>et al.</i>	2011	(289)	<i>Combined intensity-modulated radiation therapy vs. three-dimensional highly conformal radiotherapy after (125)I prostate permanent seed brachytherapy: a comparative treatment planning study</i>	Critères d'évaluation hors champ
Zimmermann <i>et al.</i>	2018	(290)	<i>Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: Comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease</i>	Comparateur hors champ
Total				240

Annexe 7. Analyse du risque de biais des études observationnelles comparatives prospectives et rétrospectives (non randomisées)

Tableau 17. Résumé des résultats de l'analyse de risque de biais des études observationnelles non randomisées

	Critère d'évaluation	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Risque de biais global
Etude CEASAR Pasalic <i>et al.</i> (32), Lee <i>et al.</i> 2018 (33)	SG	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	Toxicité tardive urinaire et digestive	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
Parry <i>et al.</i> (34)	Toxicité tardive urinaire et digestive	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
Abugharib <i>et al.</i> (38)	SSM	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	SSRB	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	Toxicité tardive urinaire et digestive	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
Wilder <i>et al.</i> (36)	Toxicité urinaire et digestive	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	SSRB	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
Spratt <i>et al.</i> (37)	SSM	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	SSRB	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖
	Toxicité urinaire et digestive	✖	✖✖✖	✖	?	?	?	✖	✖

D1 : Risque de biais lié au facteur de confusion ;

D2 : Risque de biais lié à la sélection des sujets dans l'étude ;

D3 : Risque de biais lié à la classification de l'intervention ;

D4 : Risque de biais lié à des déviations par rapport aux interventions prévues ;

D5 : Données manquantes concernant les résultats du critère d'évaluation ;

D6 : Risque de biais lié à la mesure du critère de jugement ;

D7 : Risque de biais lié à la manière dont les résultats de l'étude sont rapportés (*selective reporting*).

✔ : risque de biais faible ; ? : risque de biais incertain ; ✖ : risque de biais élevé ✖✖✖ : risque de biais très élevé (critique)

Annexe 8. Expertise professionnelle recueillie durant évaluation

A/ Modalités de recueil de l'expertise

Principes

Un rapport d'évaluation provisoire, comprenant l'analyse factuelle réalisée par la HAS conformément à la note de cadrage⁸¹ publiée, a été adressé aux experts. Ce rapport était accompagné d'un questionnaire comprenant des questions ouvertes ainsi que des affirmations soumises à cotation. Cette consultation a permis aux experts d'exprimer leurs opinions sur chaque champ évalué ; ils ont pu ainsi préciser les recommandations publiées et interpréter les faits analysés, en les replaçant notamment en contexte de pratique française (exhaustivité, représentativité, validité, taille d'effet). Une période d'un mois a été consacrée à cette consultation (juin 2025).

Méthode de cotation appliquée

La méthode de cotation utilisée lors d'évaluation d'actes ne recherche pas un consensus mais vise à optimiser le recueil de l'avis d'experts afin d'établir s'il existe à l'échelle collective un accord, un désaccord ou une incertitude prédominante pour des aspects clés d'évaluation. La cotation en un seul tour est à ce titre privilégiée, et elle est interprétée à partir de règles proches de celles du consensus formalisé⁸² (HAS, 2015).

Chaque affirmation soumise à cotation a été associée à une échelle discrète graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger cette affirmation « totalement appropriée » (valeur 9), « totalement inappropriée » (valeur 1) ou « incertaine » (valeur 5) ; les valeurs 2 à 8 ont permis, quant à elles, d'exprimer l'ensemble des jugements intermédiaires possibles. Chaque expert pouvait ainsi exprimer son accord avec l'affirmation formulée au travers des valeurs 7 à 9, son incertitude au travers des valeurs 4 à 6 et son désaccord au travers des valeurs 1 à 3. A ces valeurs s'ajoutait une possibilité de réponse « sans opinion » que les experts ne devaient privilégier qu'en dernier recours lorsqu'ils estimaient que l'affirmation à coter dépasse leur champ de compétence (cf. 1.6). Chaque expert ne devait choisir en définitive qu'une seule des réponses possibles⁸³.

Après réception de l'ensemble des expertises, chaque affirmation soumise à cotation a été interprétée sous les conditions suivantes :

- il existe au plus une valeur manquante⁸⁴ si moins de dix experts ont répondu, ou au plus deux au-delà de dix experts, sinon la cotation a été jugée impossible ;
- en l'absence de toute valeur manquante, une unique valeur extrême⁸⁵ a pu être exclue ;
- pour chaque affirmation, au moins six cotations doivent avoir été émises après décompte des non-répondeurs⁸⁶, des sans opinion⁸⁷ et de la valeur manquante ou extrême exclue.

⁸¹ [Haute Autorité de Santé - Curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate – Note de cadrage.](#)

⁸² [Haute Autorité de Santé - Recommandations par consensus formalisé \(RCF\) \(has-sante.fr\)](#)

⁸³ Les cotations situées entre deux chiffres ou englobant deux chiffres ne sont en particulier pas acceptées.

⁸⁴ Valeur manquante : « non-réponse à l'une des propositions alors que l'expert interrogé a rempli et transmis son questionnaire » (HAS, 2010).

⁸⁵ Conformément à la méthode recommandation par consensus formalisé, une valeur minimale a été exclue si la médiane observée est supérieure à 5 ou une valeur maximale a été exclue si la médiane observée est inférieure ou égale à 5.

⁸⁶ Un expert est considéré comme « non-répondeur » lorsqu'interrogé après avoir accepté de participer à l'évaluation, cet expert ne répond à aucune question ; ces non-répondeurs sont exclus de l'analyse.

⁸⁷ Les experts répondant à une affirmation soumise à cotation en indiquant « sans opinion » (en premier lieu lorsque l'affirmation concernée sort à leur sens de leur périmètre d'expertise) ne sont pas considérés comme valeurs manquantes. Cette règle s'applique à l'évaluation d'actes qui implique une expertise collective pluridisciplinaire.

Pour refléter l'avis collectif des experts consultés, **chaque affirmation soumise à cotation a alors été jugée appropriée, inappropriée ou incertaine** en fonction des règles suivantes d'interprétation :

Cotations			Conclusions émises	
<i>nombre</i>	<i>médiane</i>	<i>étendue</i>	<i>Définition du niveau d'accord entre experts</i>	<i>Qualification de l'affirmation</i>
≥ 6	≥ 7	7-9	<i>accord fort</i>	Appropriée
		5-9	<i>accord relatif</i>	
≥ 6	≤ 3	1-3	<i>accord fort</i>	Inappropriée
		1-5	<i>accord relatif</i>	
≥ 6	[3,5 – 6,5]	4-6	<i>accord fort</i>	Incertaine
	autres cas de figure		<i>désaccord</i>	

B/ Retranscription intégrale des réponses apportées au questionnaire par les experts professionnels consultés durant cette évaluation

1. Contexte, périmètre d'évaluation et méthode

1.1	Avez-vous des compléments et/ou commentaires à apporter au contexte du rapport ?
	<i>Cf. section 1 du rapport. Veuillez cliquer sur la case correspondant à votre réponse.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Oui ; le terme BDD avec un débit de dose variant entre 0.4 et 2 Gy/h n'est pas applicable aux implants permanents d'I125 pour lesquels la dose est délivrée sur plusieurs mois. <u>Réponse de la HAS</u> : Le terme « débit de dose variant entre 0,4 et 2 Gy/h » a été supprimé suite à ce commentaire (cf. section 1.2.2).
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non

Expert 12	Oui ; c'est un commentaire mineur au sujet du fractionnement de la radiothérapie externe ; les standards actuels, très récemment changés, sont les schémas modérément voire très hypofractionnés pour le cancer de risque intermédiaire, avec des résultats équivalents en termes de survie sans récurrence et de toxicité ; ceci n'altère pas la qualité du rapport ni ses conclusions.
	Réponse de la HAS : Cette information a été retranscrite dans la section 1.2.1 du rapport.
Expert 13	Oui ; Rappel de définition de stade précoce localisé page 7: stade Clinique T1 et T2 mais pas T3.
	Réponse de la HAS : cette modification a été apportée (cf. section 1.1.1, page 7).

1.2	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie méthode qui reprend les éléments validés et publiés dans la note de cadrage ? <i>Cf. section 2 du rapport. Veuillez cliquer sur la case correspondant à votre réponse.</i> ☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Oui ; concernant le Q5 critères à l'échelle du patient peut être ajouté la notion d'étalement du traitement (un implant VS nombre de séances de radiothérapie) qui peut être un critère important notamment pour des patients ayant une activité professionnelle. Les déplacements quotidiens sont source de fatigue et ont un certain coût (mais plus un critère économique). <u>Réponse de la HAS</u> : ce critère a été ajouté dans le descriptif des critères à évaluer à l'échelle du patient (Q5) dans le tableau 2 (cf. section 2.2.2). À noter que conformément au prérequis définis dans la note de cadrage, la définition des conditions de réalisation ainsi que l'appréciation de l'impact organisationnel n'ont pas été traités dans cette évaluation, en raison de l'absence de preuve d'une balance bénéfice/risque favorable.
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non
Expert 12	Oui ; je souhaite souligner la qualité du rapport et de l'analyse de la littérature, en particulier les données censurées dans les essais randomisés, de façon inégale entre les deux bras. Ces données sont assez peu connues de la communauté.
Expert 13	Non

2. Évaluation de la balance bénéfice/risque de l'association RTE + boost HDD ou BDD versus RTE seule

2.1. Résultats de la recherche systématique bibliographique

2.1.1	Avez-vous connaissance d'essais contrôlés randomisés qui répondent aux critères de sélection décrits dans le rapport d'évaluation et qui n'auraient pas été identifiés par la recherche systématique ? <i>Cf. section 3.1 du rapport. Veuillez préciser le cas échéant les références concernées.</i> ☐ Non ☐ Oui, <u>Références concernées</u> :
<i>Expert 1</i>	Non
<i>Expert 2</i>	Non
<i>Expert 3</i>	Non
<i>Expert 4</i>	Non
<i>Expert 5</i>	Oui ; les critères de sélection des études sont trop stricts, notamment l'exclusion de RT2D pour ECR : un ECR exclu (Sathya <i>et al</i>), car la RT3D n'a pas montré de supériorité sur la survie vs la RT2D (ni l'IMRT vs RT3D) – il en va de même pour toutes les études rétrospectives avec RT3D qui ont été exclues <u>Réponse de la HAS</u> Les critères de sélection des études ont été validés par les parties prenantes professionnels, associations de patients et institutions publiques consultées lors de la phase de relecture du protocole d'évaluation de rapport (<i>cf.</i> annexe 8 de la note de cadrage⁸⁸). Voici notamment la retranscription de la réponse du CNP d'oncologie au sujet de la sélection des études utilisant une technique de RT3D : « <i>Au mieux, il ne faudrait retenir que les études en RCMI ; mais le nombre d'études sélectionnées risque d'être faible pour les patients traités avec un boost. Pour le groupe comparateur RTE exclusive+/- HT sans boost, ne garder que les études avec RCMI, qui correspondent à la pratique actuelle en France.</i> » Comme mentionné dans la section 3.1 du rapport, l'ECR de Sathya <i>et al.</i> 2005 (22) / Dayes 2017 (23) utilisant une technique de RT2D n'a pas été inclus dans l'analyse car cette technique de radiothérapie n'est plus du tout utilisée en France. De plus, la dose de RT2D utilisée dans le bras comparateur était largement sous-dosée (66 Gy) par rapport à la dose standard actuelle comprise entre 74 et 80 Gy, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré de cet essai par les investigateurs (extrait de Sathya <i>et al.</i> (22) « <i>This study was stopped prematurely in 1997 after 104 patients were enrolled because of the emerging evidence that EBRT with 66 Gy alone was suboptimal therapy for intermediate- and high-risk patients</i>».) En outre, cet ECR n'a pas été inclus dans la méta-analyse réalisée en 2024 par l'<i>European Association of Urology</i> (EAU) avec pour motif de non-inclusion « <i>incorrect comparator</i> ».
<i>Expert 6</i>	Non
<i>Expert 7</i>	Non
<i>Expert 8</i>	Oui ; références concernées : – J.R. Sathya, I.R. Davis, J.A. Julian, Q. Guo, D. Daya, I.S. Dayes, <i>et al.</i> <i>Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation</i>

⁸⁸ Haute Autorité de Santé – Curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate – Note de cadrage.

	therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. <i>J Clin Oncol</i>, 23 (2005), pp. 1192-1199. – I.S. Dayes, S. Parpia, J. Gilbert, J.A. Julian, I.R. Davis, M.N. Levine, <i>et al.</i> Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>, 99 (2017), pp. 90- – P.J. Hoskin, A.M. Rojas, P.J. Bownes, G.J. Lowe, P.J. Ostler, L. Bryant. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. <i>Radiother Oncol</i>, 103 (2012), pp. 217-222. – P.J. Hoskin, A.M. Rojas, P.J. Ostler, L. Bryant, G.J. Lowe. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: mature 12-year results. <i>Radiother Oncol</i>, 154 (2021), pp. 214-219. <u>Réponse de la HAS</u> – Cf. réponse de la HAS à l'expert 5 ci-dessus pour l'ECR de Sathya <i>et al.</i> 2005 (22) / Dayes 2017 (23) utilisant une technique de RT2D. – Les deux publications de l'ECR d'Hoskin <i>et al.</i> 2012 (25) et 2021 (26) ont été dûment sélectionnées et analysées dans le cadre de ce rapport d'évaluation.
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non
Expert 12	OUI ; références concernées : Il ne s'agit pas de données publiées à ce jour, mais les résultats de l'essai randomisé GETUG P05 devraient être prochainement publiés ou communiqués. Le design de cette étude médico-économique est comparable aux deux ECR cités dans ce rapport, avec un objectif principal de SSR biochimique ; 298 patients ont été inclus. Les résultats de cet essai ne seront pas à même de changer les résultats et conclusions de ce rapport. <u>Réponse de la HAS</u> : cette information a été retranscrite dans le rapport d'évaluation (cf. section 4.1).
Expert 13	Non

2.1.2	Avez-vous connaissance d'études observationnelles comparatives qui répondent aux critères de sélection décrits dans le rapport d'évaluation et qui n'auraient pas été identifiées par la recherche systématique ? <i>Cf. section 3.9 du rapport. Veuillez préciser le cas échéant les références concernées.</i> ☐ Non ☐ Oui ; <u>Références concernées</u> :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Oui ; les critères de sélection des études sont trop stricts, notamment : – Données de RT non connues : exclusion de Kishan <i>et al</i>, JAMA Oncol 2018 (hors la RT est dans cette étude 3D ou IMRT, et ce qui compte est qu'elle soit la même dans les différents bras). On peut faire cette hypothèse de travail de manière réaliste

	<u>Réponse de la HAS</u> En raison de leur faible niveau de preuve, les études observationnelles comparatives rétrospectives utilisant la RT3D n'ont pas été sélectionnées ; en l'absence d'ECR utilisant la technique de RCMI (technique de référence) et afin d'obtenir des données représentatives des pratiques actuelles, seules les études observationnelles comparatives rétrospectives utilisant la RCMI (technique de référence) ont été incluses. Concernant spécifiquement l'étude observationnelle rétrospective de Kishan <i>et al.</i> (140) non sélectionnée (cf. motif de non-inclusion en annexe 6 ; référence bibliographique 140), les résultats de cette étude portant exclusivement sur une partie des CaPs à risque élevé (avec Gleason 9 et 10) ne permettent pas de conclure sur la balance bénéfice/risque de l'association RTE + boost de curiethérapie en raison de nombreuses limites inhérentes à cette typologie d'étude, notamment : – des effectifs déséquilibrés entre les deux bras de traitement (436 sujets dans le bras RTE + boost de curiethérapie, 734 dans le bras RTE seule) et l'absence de prise en compte des comorbidités pouvant fortement biaiser les données de survie spécifique et de survie globale ; – la dose d'irradiation utilisée dans le bras comparateur était inférieure à la dose actuellement recommandée chez la majorité des sujets du bras comparateur (RTE seule) (« <i>Seuls 41 % des sujets du bras comparateur RTE seule étaient traités par une dose >70 Gy</i> ») ; – le temps de suivi médian (6,3 ans pour le bras RTE + boost de curiethérapie ; 5 ans pour le bras RTE seule) était trop court pour l'évaluation des critères d'efficacité (survie spécifique, survie sans métastases, survie globale) ; – bien que les résultats de cette étude soient en faveur du bras RTE + boost de curiethérapie, l'absence de données de toxicité ne permet pas de conclure sur la balance bénéfice/risque du traitement. A noter que la revue systématique de l'EAU (42) ayant évalué l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie (HDD ou BDD) comparativement à la RTE seule a pris en compte l'ensemble des études rétrospectives utilisant la RT3D. Elle a néanmoins conclu à l'absence de preuve d'une efficacité supérieure de l'association RTE + boost de curiethérapie.
Expert 6	– Oui ; <u>Références concernées</u> : Moll M, Magrowski Ł, Mittlböck M, Heinzl H, Kirisits C, Ciepał J, Masri O, Heilemann G, Stando R, Krzysztofik T, Depowska G, d'Amico A, Techmański T, Kozub A, Majewski W, Suwiński R, Wojcieszek P, Sadowski J, Widder J, Goldner G, Miszczyk M. <i>Biochemical control in intermediate- and high-risk prostate cancer after EBRT with and without brachytherapy boost. Strahlenther Onkol.</i> 2025 Jan;201(1):11-19. doi: 10.1007/s00066-024-02245-3. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829436; PMCID: PMC11739258. <u>Réponse de la HAS</u> Cf. motif de non-inclusion en annexe 6 : « <i>Intervention (technique RT3D ou RCMI et proportions non renseignées) - étude observationnelle comparative rétrospective</i> ». De plus, les résultats de cette étude portent uniquement sur la survie sans récurrence biochimique.
Expert 7	Non
Expert 8	Oui; <u>Références concernées</u>: – 1/ Martell K, Mendez LC, Chung HT, Tseng CL, Alayed Y, Cheung P, Liu S, Vesprini D, Chu W, Wronski M, Szumacher E, Ravi A, Loblaw A, Morton G. <i>Results of 15 Gy HDR-BT boost plus EBRT in intermediate-risk prostate cancer: analysis of over 500 patients. Radiother Oncol.</i> 2019;141:149-155. – 2/ <i>External Beam Radiation Therapy (EBRT) and High-Dose-Rate (HDR) brachytherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: the impact of EBRT volume.</i> <u>Réponse de la HAS :</u> 1/ L'étude de Martell <i>et al.</i>⁸⁹ ne correspond pas aux critères de sélection de la revue systématique ; il s'agit en effet d'une étude de cohorte rétrospective monobras, c'est-à-dire une étude non comparative ne permettant pas d'évaluer l'association RTE + boost de curiethérapie comparativement à l'utilisation d'une RTE seule. 2/ La deuxième référence citée par l'expert 8 correspond à l'étude de Tharmalingam <i>et al.</i> 2020⁹⁰. Cette étude a été exclue de la sélection bibliographique à l'étape de la présélection sur titre et

⁸⁹ Cf. lien Pubmed de l'article : [Results of 15 Gy HDR-BT boost plus EBRT in intermediate-risk prostate cancer: Analysis of over 500 patients - PubMed](#)

⁹⁰ Cf. lien Pubmed de l'article : [External Beam Radiation Therapy \(EBRT\) and High-Dose-Rate \(HDR\) Brachytherapy for Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: The Impact of EBRT Volume - PubMed](#)

	résumé ⁹¹ ; en effet, dans cette étude, la RTE + boost HDD (en une seule dose) était réalisée dans les deux bras de traitement, l'objectif de l'étude étant de comparer deux modalités d'administration de la RTE (i.e. le volume de radiothérapie externe utilisé ou champ d'irradiation), à savoir : 46 Gy en 23 fractions de radiothérapie externe administrée à l'ensemble du pelvis <i>versus</i> 37,5 Gy en quinze fractions de radiothérapie externe avec un champs d'irradiation restreint à la prostate.
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non
Expert 12	Non
Expert 13	Non

2.2 Évaluation de l'efficacité clinique de l'association RTE + boost BDD ou HDD *versus* RTE seule

2.2.1	Avez-vous des commentaires à apporter concernant les résultats relatifs à l'efficacité de l'utilisation de l'association RTE + boost BDD ou HDD <i>versus</i> RTE seule en matière de survie globale (critère d'évaluation principal) et de survie sans métastase (critère de substitution de la survie globale) ? <i>Cf. sections 3.5 et 3.9.2 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Non

⁹¹ Seules les références d'articles non-incluses après l'étape de sélection sur publication *in extenso* sont listées avec leurs motifs de non-inclusion en Annexe 6.

2.2.2	Avez-vous des commentaires à apporter concernant les résultats relatifs à l'efficacité de l'utilisation de l'association RTE + boost BDD ou HDD <i>versus</i> RTE seule en matière de survie sans récurrence biochimique (critère d'évaluation secondaire) ? <i>Cf. sections 3.5 et 3.9.2 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
<i>Expert 1</i>	Non
<i>Expert 2</i>	Non
<i>Expert 3</i>	Non
<i>Expert 4</i>	Non
<i>Expert 5</i>	OUI ; Keyes <i>et al</i> ont montré sur l'étude ASCENDE-RT (publication dans <i>Brachytherapy</i>) que le taux de PSA « chirurgical » (c'est-à-dire < 0,2 ng/mL) était globalement identique dans le groupe brachy boost à celui de la RB selon Phoenix, montrant que cette technique permet de « stériliser » totalement le cancer dans la prostate. A la différence du bras DE-EBRT où une différence de près de 40 % existait (i.e. 40 % de patients avaient un PSA > 0,2 ng/mL mais n'avaient pas atteint la rechute selon Phoenix). En d'autres termes, le boost en curie est « ablatif », ce que n'est pas tellement le boost à 78 Gy. Dans cette même veine, l'essai FLAME montre le bénéfice d'une escalade de dose intraprostatique par radiothérapie externe cf. ESTRO 2025 ou Kerkmeijer JCO 2021), témoignant du bénéfice de l'escalade de dose au-delà de 78-80 Gy, ce qui est précisément ce que fait la curie HDD.
<i>Expert 6</i>	Non
<i>Expert 7</i>	Non
<i>Expert 8</i>	Non
<i>Expert 9</i>	Non
<i>Expert 10</i>	Non
<i>Expert 11</i>	Non, sans opinion
<i>Expert 12</i>	Non
<i>Expert 13</i>	Non

2.2.3	Avez-vous d'autres compléments à apporter à l'évaluation de l'efficacité clinique de l'association RTE + boost BDD ou HDD <i>versus</i> RTE seule ? <i>Cf. sections 3.5 et 3.9.2 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
<i>Expert 1</i>	Non
<i>Expert 2</i>	Non
<i>Expert 3</i>	Non
<i>Expert 4</i>	Non

Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Oui; GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines <i>Author links open overlay panel</i>Ann Henry ^a, Bradley R. Pieters ^b, Frank André Siebert ^c, Peter Hoskin ^{d e}, on behalf of the UROGEC group of GEC ESTRO with endorsement by the European Association of Urology Recommandations : – For LDR I-125 monotherapy the prescription dose to the CTV is 145 Gy and for boosts 110 Gy. – For HDR boosts the prescription dose to the CTV is 15 Gy. <u>Réponse de la HAS</u> : Les recommandations du GEC-ESTRO ACROP sont synthétisées en Annexe 3.
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Non

2.2.4	AFFIRMATION SOUMISE À COTATION	
	« Les études ayant évalué l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD versus RTE seule n'ont pas démontré un gain d'efficacité du boost de curiethérapie à BDD ou à HDD (faible niveau de preuve) »	
	L'évaluation de l'efficacité (SG, SSM, SSRB), réalisée dans les deux ECRs avec un temps de suivi médian d'environ 10 ans, a conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitements en matière de survie globale (SG) et de survie sans métastase (SSM). Les seuls résultats ayant montré une amélioration de l'efficacité du boost de curiethérapie (BDD ou HDD) sont relatifs à la survie sans récurrence biochimique, qui n'est pas un critère d'évaluation validé pour l'évaluation des traitements du CaP localisé. L'expression « faible niveau de preuve » souligne les réserves associées à cette affirmation (risque élevé de biais et manque d'applicabilité des études).	
	Cotation exprimant votre opinion :	Cliquez ici puis sur la flèche
	Commentaire (justification, reformulation, complément) :	
Expert 1	8 Accord ++	Défaut d'essai prospectif randomisé exploitable
Expert 2	9 Accord +++	
Expert 3	9 Accord +++	
Expert 4	9 Accord +++	

Expert 5	5 Incertitude ?? Cette conclusion est globalement valide, <u>mais</u> il faut bien considérer que <u>la même</u> conclusion s'appliquerait à la radiothérapie externe à dose élevée (78-80 Gy) qui a également montré uniquement un bénéfice en rechute biochimique, et qui pourtant est considéré comme standard. C'est dans cette optique que le boost en curiethérapie doit être validé comme une option possible. Elle évite 15 séances de RT externe (si l'on fait le schéma à 80 Gy, l'équivalent en curie boost est une RT externe sur 23-25 séances et un boost en curie qui remplace donc 15-16 séances), ET permet un meilleur contrôle biologique donc moins de traitements secondaires. Le coût est compensé par la diminution des séances de RT externe.
Expert 6	7 Accord + La récurrence biochimique, seul critère positif, n'a pas d'intérêt clinique
Expert 7	8 Accord ++
Expert 8	7 Accord +
Expert 9	Sans opinion Malgré une lecture complète du rapport que vous m'avez fait suivre et une étude attentive, les questions posées dépassent objectivement le cadre de ma spécialité... Ceci est valable pour l'ensemble des affirmations soumises à cotation. Pour autant, après lecture du rapport et en l'état de mes connaissances, je suis d'accord avec les 5 questions posées (valeur 8 accord ++).
Expert 10	7 Accord +
Expert 11	Sans opinion
Expert 12	8 Accord ++
Expert 13	8 Accord ++

2.3 Évaluation de la sécurité

2.3.1	Avez-vous des commentaires à apporter concernant les résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité urinaire (aigue et tardive) de l'utilisation de l'association RTE + boost BDD ou HDD versus RTE seule ? <i>Cf. sections 3.6 et 3.9.3 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	OUI - Préciser les scores d'évaluation de la fonction urinaire en pré-traitement et de toxicité urinaire avec leur gradation dans les différents essais sélectionnés – l'hormonothérapie réduisant le volume de la prostate et le risque d'Elis urinaires, y a-t-il des sous-populations permettant d'évaluer l'impact de l'ADT ? <u>Réponse de la HAS :</u> – Le score IPSS a été précisé pour l'ECR ASCENDE-RT (cf. note de bas de page n°45 / section 3.6.3) et la proportion de sujets avec des scores IPSS compris entre 0 et 4 a été ajoutée aux données déjà retranscrites pour l'étude CEASAR dans la note de bas de page N°54 (cf. section 3.9.1). Pour les études observationnelles de Parry <i>et al.</i> et de Wilder <i>et al.</i>, les auteurs ont indiqué que la fonction urinaire basale des sujets du bras RTE + boost de curiethérapie était meilleure que celle du bras comparateur, sans précision sur les scores. Les données concernant la fonction urinaire basale des sujets n'étaient pas renseignées par les auteurs pour le reste des études sélectionnées. – Les grades des Elis urinaires sont décrits dans la section 3.6 pour les deux ECRs ; ils sont décrits dans le tableau 11 pour les cinq études observationnelles.

	– L'impact de l'ADT n'a en effet pas été évalué dans les études sélectionnées en l'absence de résultats stratifiés selon les modalités d'utilisation de l'ADT ; cependant, cette limite ne concerne pas l'ECR ASCENDE-RT où les sujets de l'étude ont reçu strictement le même protocole d'ADT (même dose, même durée) dans les deux bras de traitement.
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Oui ; la toxicité accrue est le fait de la curiethérapie par iode, et est largement moindre en curiethérapie HDD, qui doit donc être privilégiée pour le boost.
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Oui ; « <i>A Randomized Trial Comparing Quality of Life After Low-Dose Rate or High-Dose Rate Prostate Brachytherapy Boost With Pelvic External Beam Radiation Therapy</i> » Crook J et al doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.02.064- <i>Urinary QoL improves over time to be equivalent between the 2 modalities after 18 months, but LDR patients report lasting bowel symptoms</i> » étude hors comparateur. L'essai ASCENDE-RT a montré une augmentation de la morbidité urinaire et digestive dans le bras LDR, ce qui renforce l'idée que l'ajout du boost LDR augmente les effets secondaires. L'article de Crook démontre que le boost HDR, qui offre à priori une meilleure tolérance à court terme, a des résultats globalement similaires à long terme. Donc HDR = LDR Ainsi, quel que soit le boost, il occasionne une augmentation de la morbidité versus irradiation seule, et a un impact sur la qualité de vie.

2.3.2	Avez-vous des commentaires à apporter concernant les résultats relatifs à l'évaluation de la toxicité digestive (aigue et tardive) de l'utilisation de l'association RTE + boost BDD ou HDD versus RTE seule ? <i>Cf. sections 3.6 et 3.9.3 du rapport.</i> ☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	OUI ; la toxicité accrue est le fait de la curiethérapie par iode, et est largement moindre en curiethérapie HDD, qui doit donc être privilégiée pour le boost.

Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Oui ; cf. supra

2.3.3	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie du rapport d'évaluation ?
	<i>Cf. sections 3.6 et 3.9.3 du rapport.</i> ☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	OUI ; scores d'évaluation de la fonction érectile avant et après traitement ? Impact de l'ADT ? <u>Réponse de la HAS</u> Les résultats portant sur la fonction érectile étaient en effet très succincts dans les quelques études ayant évalué ce critère. Dans l'ECR ASCENDE-RT, le score de la fonction érectile n'a pas été renseigné par les auteurs dans le volet évaluation de la sécurité ; le score basal de qualité de vie relatif à la fonction sexuelle renseigné par les auteurs a été ajouté en note de bas de page N°50 (cf. section 3.7.2 du rapport). Pour l'étude observationnelle CEASAR, le score basal EPIC relatif à la fonction érectile a été ajouté en section 3.9.4 ; ces données non pas été renseignées par les auteurs des autres études ayant évalué ce critère. Concernant l'impact ADT, comme mentionné dans l'analyse des limites des études, aucune d'entre elles n'a stratifié les résultats en fonction des modalités de traitement par suppression androgénique (ADT). Cependant, cette limite ne concerne pas l'ECR ASCENDE-RT où tous les sujets ont bénéficié du même traitement par ADT d'une durée de 12 mois.
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion

Expert 12	Non
Expert 13	Non

2.3.4	AFFIRMATION SOUMISE À COTATION
	« Il existe un risque d'augmentation de la toxicité urinaire tardive lors de l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD versus RTE (faible niveau de preuve) ».
	Les résultats de l'ECR ASCENDE-RT relatifs à l'évaluation de la toxicité urinaire ont montré une augmentation de la toxicité urinaire tardive dans le bras RT3D + boost BDD.
	Cette augmentation de toxicité a également été observée dans trois études observationnelles qui ont utilisé la RCMI. Ces études présentaient un biais de sélection de patients qui avaient une meilleure fonction urinaire basale dans le bras RTE+ boost de curiethérapie HDD ou BDD dans deux de ces études.
	L'expression « faible niveau de preuve » souligne les réserves associées à cette affirmation (risque élevé de biais et manque d'applicabilité des études).
	Cotation exprimant votre opinion : Cliquez ici puis sur la flèche
	Commentaire (justification, reformulation, complément):
Expert 1	7 Accord + Critères insuffisamment précisés d'évaluation et de toxicité des fonctions urinaire et érectile
Expert 2	9 Accord +++
Expert 3	9 Accord +++
Expert 4	9 Accord +++
Expert 5	7 Accord +
Expert 6	8 Accord ++ Toutes les études vont dans ce sens
Expert 7	5 Incertitude ?? Trop de biais
Expert 8	7 Accord +
Expert 9	Sans opinion
Expert 10	5 Incertitude ??
Expert 11	Sans opinion
Expert 12	9 Accord +++
Expert 13	8 Accord ++

2.4 Évaluation de la qualité de vie des patients

2.4.1	Avez-vous des commentaires à apporter concernant les résultats comparatifs portant sur la qualité de vie des patients ?
	<i>Cf. sections 3.7 et 3.9.5 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
<i>Expert 1</i>	Non
<i>Expert 2</i>	Non
<i>Expert 3</i>	Non
<i>Expert 4</i>	Non
<i>Expert 5</i>	Non
<i>Expert 6</i>	Non
<i>Expert 7</i>	Non
<i>Expert 8</i>	Non
<i>Expert 9</i>	Non
<i>Expert 10</i>	Non
<i>Expert 11</i>	Non, sans opinion
<i>Expert 12</i>	Non
<i>Expert 13</i>	Non

2.5 Analyse de la validité clinique et technique des études (ou applicabilité des résultats)

2.5.1	Avez-vous des commentaires à apporter concernant l'applicabilité des résultats des deux ECRs sélectionnés par rapport aux recommandations et à la pratique actuelle ?
	<i>Cf. sections 3.3 à 3.7 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
<i>Expert 1</i>	Non
<i>Expert 2</i>	Non
<i>Expert 3</i>	Non
<i>Expert 4</i>	Non
<i>Expert 5</i>	Non

Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Non

2.5.2	Avez-vous des commentaires à apporter concernant l'applicabilité des résultats des cinq études observationnelles comparatives sélectionnées par rapport aux recommandations et à la pratique actuelle ? <i>Cf. section 3.9 du rapport.</i>
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	NON
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	OUI ; Il faut inclure également les études avec RT3D <u>Commentaire de la HAS</u> : Cf. réponses apportées aux questions 2.1 et 2.2 ci-dessus.
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non, sans opinion
Expert 12	Non
Expert 13	Non

2.5.3	AFFIRMATION SOUMISE À COTATION
	« Les résultats de l'ensemble des études (ECRs et études observationnelles) identifiées et sélectionnées dans cette revue systématique ne reflètent pas les recommandations et les pratiques actuelles d'utilisation de la RTE en France pour la prise en charge thérapeutique du cancer localisé de la prostate ».
	Cf Analyse d'applicabilité des résultats sections 3.8 et 3.9.7 du rapport
	Cotation exprimant votre opinion : Cliquez ici puis sur la flèche
	Commentaire (justification, reformulation, complément) :
Expert 1	6 Incertitude ? /+ Manque d'éléments de preuve
Expert 2	Sans opinion
Expert 3	7 Accord +
Expert 4	8 Accord ++
Expert 5	5 Incertitude ?? C'est faux pour ASCENDE-RT qui utilise un schéma parfaitement standard, mais vrai pour Hoskin. La différence est l'IMRT mais cette dernière ne change pas le contrôle tumoral.
Expert 6	7 Accord +
Expert 7	7 Accord +
Expert 8	8 Accord ++ Les techniques de RTE ont énormément évolué ces dernières années. La généralisation de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, IRM Linac), la modulation d'intensité (IRMT et Vmat), les irradiations prostatiques en condition stéréotaxie permettent de délivrer des doses plus fortes aux volumes cibles tout en limitant la dose délivrée aux organes à risques avoisinant réduisant ainsi encore plus la toxicité de la RTE L'usage de « spacer » permet également d'éloigner certains organes (rectum par exemple) limitant encore plus son irradiation. L'hypo fractionnement dans la prostate est en train de se généraliser et de devenir un nouveau « standard ».
Expert 9	Sans opinion
Expert 10	9 Accord +++
Expert 11	Sans opinion
Expert 12	9 Accord +++
Expert 13	8 Accord ++

2.6 Conditions de réalisation du boost de curiethérapie (HDD et BDD)

2.6.1	AFFIRMATION SOUMISE À COTATION
	« Les conditions de réalisation du boost de curiethérapie à BDD et à HDD restent encore à définir ».
	Selon la SFRO, le moment où le boost de curiethérapie à HDD peut être réalisé (avant, pendant ou après la RTE) ainsi que le délai à mettre en œuvre entre la réalisation du boost de curiethérapie et de la RTE restent à définir, tout comme la dose totale et la dose par fraction, le nombre et la fréquence des fractions, le nombre d'aiguilles, ainsi que le temps d'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille. Selon l'AFU et la SFRO, les modalités d'utilisation (i.e. moment d'utilisation et durée optimales) d'une hormonothérapie associée à la RTE en condition de boost de curiethérapie HDD ou BDD restent également indéterminées bien que l'AFU et la SFRO recommandent de maintenir cette association chez les patients à risque élevé.
	Cotation exprimant votre opinion : Cliquez ici puis sur la flèche Commentaire (justification, reformulation, complément) :
Expert 1	9 Accord +++
Expert 2	Sans opinion
Expert 3	9 Accord +++
Expert 4	9 Accord +++
Expert 5	1 Désaccord +++ Les sociétés savantes sont très claires sur ce point (GEC ESTRO, ABS) : 1. Pas de modification de l'indication d'hormonothérapie 2. Dose = 15Gy en une séance pour HDD et 110-115 Gy pour BDD 3. Timing = optionnel, probablement aussi efficace qq soit le moment de réalisation par rapport à la RTE tant qu'on garde un écart ≤ 4 semaines entre les 2 4. Le nombre d'aiguilles et le temps par position dépendent du volume prostatique (variable selon chaque patient) et de la dose prescrite donc <u>par définition</u> ne peuvent être identiques pour tous.
Expert 6	8 Accord ++ Pas de preuve d'intérêt clinique
Expert 7	3 Désaccord + Les temps d'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguilles et le nombre d'aiguilles ne peuvent pas être des « recommandations » car ce sont des paramètres de traitements propres à chaque patient
Expert 8	3 Désaccord + Concernant la première partie de l'affirmation, des recommandations européennes existent. <i>GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines</i> <i>Author links open overlay panelAnn Henry^a, Bradley R. Pieters^b, Frank André Siebert^c, Peter Hoskin^{d e}, on behalf of the UROGEC group of GEC ESTRO with endorsement by the European Association of Urology</i> On y trouve des recommandations en termes de dose et critères de dose pour chaque modalité. Le nombre d'aiguille et le temps d'arrêt ne sont pas des paramètres soumis à recommandations et reste à la discrétion des équipes. Pas d'avis sur la 2^e partie de l'affirmation.

Expert 9	Sans opinion
Expert 10	3 Désaccord + « le nombre d'aiguilles, ainsi que le temps d'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille » : ces éléments ne rentrent pas dans les mêmes considérations que la définition de la dose totale/par fraction, ce sont des paramètres techniques dépendant spécifiquement du patient. A enlever de ce paragraphe.
Expert 11	Sans opinion
Expert 12	8 Accord ++ La séquence thérapeutique et le délai sont peu à même d'influencer les résultats d'efficacité et de toxicité.
Expert 13	8 Accord ++

Réponse de la HAS : Au regard de ces réponses, « le nombre d'aiguilles » ainsi que « le temps d'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille » ont été supprimés des critères définissant les conditions de réalisation (cf. section 5).

3 Observations générales

3.1	Auriez-vous d'autres remarques générales à formuler ?
	☐ Non ☐ Oui, commentaires :
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Oui 1. Incompréhension des auteurs du rapport sur l'origine des censures a. Survie sans métastase dans ASCENDE-RT est en fait la proportion sans rechute métastatique, et dans ce cas les décès sont censurés (d'où une courbe « au-dessus » de celle de la survie globale. Dans la mesure où les décès sans rechute métastatique sont censurés, il est normal que le taux de censures soit élevé b. Pour la survie sans rechute biochimique, le taux de censure est plus élevé dans le bras curie boost car il y a moins de rechutes et donc plus de patient encore suivis à 0 ans et n'ayant pas rechuté... c. Il n'y a aucune raison valable de penser que les rechutes seraient informatives et il est rarissime de voir l'origine des censures rapportées dans les essais randomisés 2. Les études observationnelles sont le reflet des pratiques et peu de centres utilisent la curiethérapie en boost d'où un déséquilibre d'effectifs 3. L'utilisation d'une RT pelvienne est tout à fait une option dans les CaP à haut risque et intermédiaires ; il ne s'agit pas d'un traitement hors recommandations 4. L'utilisation d'une stratification de la randomisation sur le groupe de risque (IR vs HR) est parfaitement optionnelle dans un ECR, surtout si les tableaux d'effectifs finissent par montrer une répartition homogène entre les groupes

	<u>Réponse de la HAS</u> – La survie sans métastase correspond à la durée, depuis le début du traitement du cancer, pendant laquelle un patient est encore en vie et le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps (<i>Definition of metastasis-free survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI</i>) ; autrement dit, la survenue de métastases étant un critère intermédiaire de la survie globale (critère d'évaluation principal), toute survenue de décès non rapportée et non prise en compte constituerait une censure liée à l'événement étudié (c'est-à-dire, une censure informative ⁹²). Cf. https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2017/69326/FR/1122318/main.pdf – La cause des censures est une information nécessaire à l'interprétation de toute analyse de survie. – La catégorie de risque à laquelle appartient le sujet représente un possible modificateur d'effet car la probabilité de risque de récurrence est plus élevée dans le groupe à haut risque par rapport au groupe à risque intermédiaire ; la stratification des résultats en fonction du groupe à risque permettrait de contrôler ce modificateur d'effet.
Expert 6	Oui ; La faible utilisation du boost par curiethérapie en France prouve le faible niveau de preuve de son intérêt. Des boosts par stéréotaxie semblent plus facile à généraliser.
Expert 7	Oui ; Commentaires : p 47, les boosts de curiethérapie BDD sont réalisés via plusieurs sources d'I125 et pas une seule source. Message: cf. p 30, 46, 47 et 53
Expert 8	Non
Expert 9	Non
Expert 10	Non
Expert 11	Non
Expert 12	Oui ; A l'époque des deux ECR la SSR biochimique était l'objectif standard des essais de traitements locaux. Cet objectif a depuis été remis en cause à juste titre. Aucun de ces essais n'a la puissance pour mettre en évidence une éventuelle différence en termes de SSM. Le rapport dans ses conclusions conseille la mise en œuvre de nouveaux essais. Il serait intéressant de faire la liste des essais potentiellement en cours dans cette indication. Un essai avec un objectif de SSM paraît très difficile voire impossible à mettre en œuvre en raison de l'effectif très important qui serait nécessaire, du peu de centres pratiquant cette technique en tout cas en France. Il est à noter que des essais randomisés en cours évaluent actuellement la radiothérapie stéréotaxique comme complément de dose après radiothérapie (essai Peace 7 phase III randomisée). De façon globale il faut souligner la rareté et la précarité du financement de la recherche en oncologie radiothérapie, essentiellement académique, en décalage avec la place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer (actuellement un patient sur deux a recours à une radiothérapie à visée curative ou palliative) ; cf. les références ci-dessous Liu X, Zhang Y, Tang LL, Le QT, Chua MLK, Wee JTS, Lee NY, O'Sullivan B, Lee AWM, Sun Y, Ma J. <i>Characteristics of Radiotherapy Trials Compared With Other Oncological Clinical Trials in the Past 10 Years</i>. JAMA Oncol. 2018 Aug 1;4(8):1073-1079. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0887. PMID: 29799987; PMCID: PMC6143047. Dodkins J, Hopman WM, Wells JC, Lievens Y, Malik RA, Pramesh CS, Gyawali B, Hammad N, Mukherji D, Sullivan R, Parkes J, Booth CM, Aggarwal A. <i>Is Clinical Research Serving the Needs of the Global Cancer Burden? An Analysis of Contemporary Global Radiation Therapy Randomized Controlled Trials</i>. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Jul 1;113(3):500-508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.01.053. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35151802. McIntosh SA, Alam F, Adams L, Boon IS, Callaghan J, Conti I, Copson E, Carson V, Davidson M, Fitzgerald H, Gautam A, Jones CM, Kargbo S, Lakshminpathy G, Maguire H, McFerran K, Mirandari A, Moore N, Moore R, Murray A, Newman L, Robinson SD, Segaran A, Soong CN, Walker A, Wijayaweera K, Atun R, Cutress RI, Head MG. <i>Global funding for cancer research between 2016 and 2020: a content analysis of public and philanthropic investments</i>. Lancet Oncol. 2023 Jun;24(6):636-645. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00182-1. PMID: 37269844.
Expert 13	Non

⁹² <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2017/69326/FR/1122318/main.pdf>

4. Conclusion sur l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'association RTE + boost BDD ou HDD versus RTE seule

4.1	AFFIRMATION SOUMISE À COTATION
	« La revue systématique n'a pas permis d'identifier des essais contrôlés randomisés voire des études observationnelles comparatives, de bonne qualité méthodologique et représentatives des recommandations et de la pratique actuelle, permettant de statuer sur la balance bénéfice -risque (efficacité, sécurité, qualité de vie) de l'utilisation de l'association RTE + boost de curiethérapie à BDD ou à HDD par rapport à l'utilisation d'une RTE seule ».
	Au regard du manque d'applicabilité des résultats des études et de l'importance de leurs limites méthodologiques, la réalisation d'ECRs (voire d'études observationnelles prospectives comparatives avec un contrôle des biais de sélection) utilisant des traitements de RTE conformes aux normes et pratiques recommandées, et présentant des résultats stratifiés en fonction des groupes à risque représentatifs de la population cible (risque intermédiaire défavorable et risque élevé) s'avère nécessaire pour l'évaluation de la balance bénéfice- risque de l'association RCMI-IGRT + boost de curiethérapie (BDD ou HDD) par rapport à l'utilisation d'une RCMI-IGRT seule.
	Cotation exprimant votre opinion : Cliquez ici puis sur la flèche
	Commentaire (justification, reformulation, complément) :
Expert 1	9 Accord +++
Expert 2	9 Accord +++
Expert 3	9 Accord +++
Expert 4	9 Accord +++
Expert 5	1 Désaccord +++ A nouveau, l'optique de cette revue était visiblement de montrer la supériorité de l'association RTE+curie, alors qu'il s'agit juste d'une option pour l'escalade de dose 1. Amélioration du contrôle biologique (idem que pour la RT haute dose 80Gy vs la RT basse dose 70Gy qui était pratiquée il y a 20 ans) 2. Coût compensé par l'annulation de 15-16 séances de RT 3. Toxicité peu augmentée en cas de HDD Il s'agit de donner cette option aux patients français, comme c'est le cas dans la plupart des pays occidentaux, Canada en tête.
Expert 6	8 Accord ++
Expert 7	7 Accord + Cependant le recours à un boost réduit le nombre de séances de traitement, baisse du cout des transports, moins contraignant pour les patients actifs professionnellement. Avantage en termes de planification dosimétrique pour les patients porteurs de prothèses de hanche qui bénéficient d'un plan de traitement moins optimal que les autres en radiothérapie externe.
Expert 8	7 Accord + La curiethérapie est une alternative intéressante pour des patients habitant loin d'un service de radiothérapie ou ayant une activité professionnelle. Si de nouveaux ECRs sont menés, ils devront intégrer les nouvelles techniques de RTE notamment la stéréotaxie qui vient en concurrence directe de la curiethérapie et qui limite le nombre de séances de traitement.

Expert 9	Sans opinion
Expert 10	8 Accord ++
Expert 11	Sans opinion
Expert 12	8 Accord ++ De plus les résultats disponibles sont en défaveur de cette technique
Expert 13	9 Accord +++

Synthèse des résultats des affirmations soumises à cotations

EXPERT	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
1	8	7	6	9	9
2	9	9	so	so	9
3	9	9	7	9	9
4	9	9	8	9	9
5	5	7	5	1	1*
6	7	8	7	8	8
7	8	5	7	3	7
8	7	7	8	3	7
9	so	so	so	so	so
10	7	5	9	3	8
11	so	so	so	so	so
12	8	9	9	8	8
13	8	9	9	8	9
Médiane	8	8	7,5	8	8,5
Min	5	5	5	1	7
Max	9	9	9	9	9
Affirmation	Appropriée	Appropriée	Appropriée	Incertaine	Appropriée
Niveau d'accord	Accord relatif	Accord relatif	Accord relatif	Désaccord	Accord fort

so : sans opinion.

*valeur extrême exclue conformément aux règles d'interprétation de la méthode de cotation afin de mieux refléter l'opinion collective des experts consultés.

Annexe 9. Recueil du point de vue des parties prenantes

Suite à la consultation des experts, les parties prenantes (organismes des professionnels de santé et associations de patients) ont été sollicitées *via* l'envoi d'un formulaire afin de recueillir leurs points de vue sur les conclusions du rapport d'évaluation de la HAS. Leurs réponses ont été intégralement retranscrites ci-après.

A noter que le CNP d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) et le CNP d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO) n'ont pas répondu aux sollicitations de la HAS pour la relecture de ce rapport d'évaluation.

Point de vue des organismes des professionnels de santé

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?	
Organisme des professionnels de santé	☐ Non ☐ Oui Commentaires:
CNP d'oncologie (cancérologie/radiothérapie) (CNPO)	OUI Tout d'abord, nous tenons à féliciter l'HAS pour la qualité de la revue bibliographique et son analyse. Le CNPs est globalement d'accord avec les conclusions de l'analyse à savoir : – Il n'y a pas de bénéfice démontré d'un boost par curiethérapie. Il est possible qu'il apporte une amélioration du contrôle local dans les formes à haut risque, mais ceci ne ressort pas de manière évidente au vu de la littérature existante, en tout cas sur le critère de jugement reconnu qui est la survie sans métastases. – Il existe un risque de toxicité urinaire augmenté, peut-être plus important avec la curiethérapie à bas débit de dose. – La diminution du nombre de séances a un intérêt moindre actuellement, vu l'utilisation préférentielle de protocoles hypofractionnés modérés ou extrêmes (stéréotaxie). – Le boost par curiethérapie n'a un intérêt que s'il améliore le contrôle local, compte tenu de la difficulté de réalisation, d'organisation et sa toxicité potentielle. La simple équivalence avec la radiothérapie externe ne justifie pas son utilisation. – Par ailleurs, de moins en moins de collègues sont formés à cette technique, qui reste très opérateur-dépendante. D'où une source potentielle d'accident.
CNP d'urologie (CNPU)	OUI Cependant, il est à noter qu'il s'agit d'une option de traitement dans les recommandations actuelles de l'AFU. Cette recommandation est basée sur une évaluation d'une non-infériorité. Rappelons que le boost en curiethérapie haut débit de dose est aujourd'hui la forme la plus adaptée, du fait de sa toxicité urinaire moindre, notamment par rapport aux implants permanents à l'iode. Les bénéfices concernent non seulement le contrôle biochimique, mais aussi la survie sans métastase, et, comme l'a montré l'étude de Kishan, la survie globale à 7 ans. Le boost en curie HDD est avant tout une technique d'escalade de dose très efficace avec 9 essais randomisés de phase III confirmant l'importance du renforcement de dose en boost sur les résultats oncologiques.

	Les références des articles correspondants sont citées ci-dessous : 1/ Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason Score 9-10 prostate cancer. <i>Jama</i> 2018;319(9):896-905. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.0587 (140) 2/ Johnson SB, Lester-Coll NH, Kelly JR, Kann BH, Yu JB, Nath SK. Brachytherapy Boost Utilization and Survival in Unfavorable-risk Prostate Cancer. <i>Eur Urol</i> 2017;72(5):738-44. http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.020 (128) 3/ Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23(6):1192-9 (22)
	Remarque de la HAS Concernant les « 9 essais randomisés de phase III confirmant l'importance du renforcement de dose en boost sur les résultats oncologiques » : il s'agit d'études ayant évalué le principe général d'escalade de dose c'est-à-dire l'augmentation de la dose d'irradiation à la prostate et non d'étude portant spécifiquement sur le boost de curiethérapie. Le CNP d'urologie a également fait mention des « bénéfices » du boost de curiethérapie à HDD et à BDD en termes de contrôle biochimique, de survie sans métastase et de survie globale à 7 ans, en faisant référence aux résultats de trois études (22, 128, 140) bien identifiées dans la revue systématique mais non incluses dans ce rapport d'évaluation. (cf. annexe 6. Liste des publications examinées in extenso non incluses lors de la sélection bibliographique - motifs de non-inclusion).
CNP de physique médicale (CN2PM)	OUI Le CN2PM partage la conclusion provisoire du rapport. Nous tenons toutefois à rappeler l'intérêt majeur de la curiethérapie, seule technique capable de générer des gradients de dose particulièrement élevés, non réalisables avec des techniques de radiothérapie externe. Il est essentiel de soutenir son développement afin qu'elle constitue une option thérapeutique réelle et pleinement accessible au bénéfice des patients. Des études cliniques robustes, techniquement solides, doivent impérativement être menées pour consolider cet avis.
CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)	OUI Nous sommes d'accord sur l'analyse développée dans le rapport d'évaluation et sur l'impossibilité, au regard des limites méthodologiques des études publiées, de statuer sur la balance bénéfice/risque de l'ajout d'un boost de curiethérapie à bas ou haut débit de dose à une radiothérapie externe.
CNP des manipulateurs en électroradiologie médical (CNP MEM)	OUI Nous sommes globalement d'accord avec les conclusions provisoires. En effet, les études principalement utilisées pour évaluer le rapport bénéfices/risques du boost de curiethérapie sont anciennes et comportent de nombreux biais, ce qui limite leur pertinence vis-à-vis des pratiques actuelles. Des évolutions majeures comme la RCMi, l'utilisation de spacers, l'hypofractionnement ou encore la SBRT doivent, selon nous, être prises en compte au travers de nouvelles études pour permettre une évaluation

	plus adaptée et pertinente de l'association RTE-boost curiethérapie. Cependant, si l'on s'appuie sur les données actuellement disponibles prise en compte dans cette évaluation, à savoir : Des bénéfices globalement similaires en termes de survie globale et de survie sans métastases entre la RTE seule et la RTE associée à un boost de curiethérapie et des toxicités très peu majorées (surtout lorsque le boost est réalisé en HDD), alors, l'évaluation de cette association thérapeutique, dans l'attente de données de nouvelles études, doit porter un intérêt particulier sur les bénéfices organisationnels, financiers et ceux liés à la qualité de vie du patient en cours traitement D'un point de vue organisationnel, l'ajout d'un boost en curiethérapie HDD à la RTE présente un intérêt certain. À coût global comparable - compte tenu de la réduction du nombre de séances de RTE - cette stratégie permet de libérer du « temps machine » au sein des structures de soins, facilitant ainsi l'accès plus rapide à la radiothérapie pour d'autres patients. Cela est particulièrement bénéfique dans les établissements soumis à des tensions en ressources humaines médico techniques, en contribuant au maintien de délais de traitement raisonnables. Sur le plan de la qualité de vie, la diminution du nombre de séances, rendue possible par l'hypofractionnement de la RTE combinée au boost curiethérapie HDD, limite les déplacements répétés entre le domicile et la structure de soins — un avantage notable pour les patients. Enfin, cette réduction des trajets a également un impact économique positif en diminuant les coûts de transport sanitaire pris en charge par l'Assurance Maladie (taxis conventionnés, VSL, etc.).
Collège de la médecine générale (CMG)	OUI <i>(Absence de commentaires)</i>
Association française pour la qualité des soins en radiothérapie (AFQSR)	« Partiellement » Notre Association n'est pas en mesure de s'exprimer d'un point de vue médicale. D'un point de vue de politique de santé globale il semble important de ne pas exclure la curiethérapie comme option thérapeutique pour les patients français. La SSRB devrait être intégrée comme critère dans les évaluations à l'instar de la radiothérapie externe, en tenant compte de son impact sur la qualité de vie et les traitements secondaires. En plus cette option permet de réduire le recours à la radiothérapie externe ce qui permet d'en augmenter l'offre pour le traitement d'autres localisations. D'un point de vue de la sécurité des soins, la curiethérapie interstitielle devrait être réservée à des centres spécialisés capables d'assurer les conditions de réalisation optimales, qui ne peuvent qu'être très personnalisées pour chaque patient ce qui explique l'apparent variabilité de ces conditions de réalisation, et, au même temps, d'assurer le suivi maîtrisé de la toxicité urinaire. Des essais cliniques multicentriques national et internationaux pourront bien évidemment renforcer les données actuellement disponibles.

CNP = Conseil national professionnel

Point de vue des associations de patients

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?	
Association de patients	☐ Non ☐ Oui Commentaires:
Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP)	NON L'ANAMACaP a examiné les conclusions provisoires de la HAS concernant « la curiethérapie à haut débit de dose (HDD) ou bas débit de dose (BDD) en complément d'une radiothérapie externe (RTE) pour le traitement du cancer localisé de la prostate ». L'association d'un boost de curiethérapie (HDD ou BDD) à la RTE constitue une technique aujourd'hui bien maîtrisée, avec une traçabilité rigoureuse des dosimétries. La problématique de la récurrence des cancers localisés à risque intermédiaire et haut risque (D'AMICO 2 et 3) recouvre en réalité deux entités distinctes, souvent amalgamées, d'où une certaine confusion dans les « endpoints » : – la récurrence locale documentée en imagerie, – la récurrence d'une maladie micrométastatique, initialement non détectée ou secondaire à la récurrence locale, évoluant secondairement vers une maladie métastatique clinique. La HAS encourage la réalisation d'essais cliniques prospectifs comparatifs. Cependant, l'hétérogénéité des modalités thérapeutiques (HDD ou BDD), l'inclusion variable d'une privation androgénique selon le groupe de risque (D'AMICO 2 vs 3), ainsi que la diversité des méthodes d'imagerie utilisées (scintigraphie osseuse, TEP-Choline, TEP-PSMA) induisant une migration temporelle de la définition stade métastatique, rendent complexe l'évaluation du rapport bénéfice/risque. La revue récente de Slevin <i>et al.</i> (2024, PMID: 38151440) suggère un intérêt potentiel des boosts sur la récurrence biologique (bPFS), mais sans bénéfice démontré sur la survie sans métastases (MFS) ni sur la mortalité spécifique (CSS). Cette revue rapporte par ailleurs une légère augmentation de la toxicité génito-urinaire, principalement avec les boosts BDD. Comme l'ont montré les études PIVOT (Wilt TJ, <i>et al.</i> PMID: 32089359) et PROTECT (FC HAMDY <i>et al.</i> PMID: 36912538), l'évaluation de la MFS et de la CSS nécessite des suivis prolongés (> 10 ans), avec des effectifs suffisamment importants pour atteindre la puissance statistique requise. Or, ces conditions sont difficiles à réunir dans ce contexte, compte tenu de la grande variété des combinaisons thérapeutiques. De plus, les réponses en termes de MFS et CSS interviennent souvent à plus de 10 ans, et risquent de ne plus correspondre à la réalité clinique au moment de leur analyse, du fait : – des progrès de l'imagerie et des marqueurs pronostiques (migration des stades), – des évolutions thérapeutiques intervenues entre-temps.

Ainsi, l'ANAMACaP comprend les difficultés de la HAS à formuler une recommandation pratique. La recommandation qui préconise « la réalisation d'essais cliniques prospectifs comparatifs utilisant une RTE conforme aux normes actuelles », est toutefois trop « standard » et peu adaptée à l'histoire naturelle particulière du cancer de la prostate. En effet, la mise en place d'essais randomisés interventionnels se heurte à plusieurs obstacles :

- l'absence de soutien financier comparable à celui de l'industrie pharmaceutique pour des essais interventionnels, avec un suivi à long terme,
- la durée limitée des financements publics (PHRC, 3 ans) alors qu'il faut un suivi d'au moins une décennie pour tirer des conclusions robustes en termes de MFS ou CSS.

Dans ce contexte, l'ANAMACaP estime qu'une approche plus pragmatique serait la mise en place d'un registre prospectif, encadré par des centres experts. Ce registre permettrait de :

- surveiller les effets secondaires,
- évaluer à moyen terme la récurrence locale, la bPFS et la toxicité à court terme,
- analyser à long terme la MFS et la toxicité tardive (Donovan JL. *et al.* PMID: 38320051).

Cette stratégie apparaît plus constructive et mieux adaptée à la situation clinique et aux pratiques thérapeutiques actuelles à évaluées pour la prise en charge des cancers de la prostate localisés.

L'association de patients CerHom (« Fin du canCER et début de l'HOMme ») n'a pas souhaité participer à la relecture de ce rapport d'évaluation estimant que ce sujet était particulièrement technique et qu'il ne relevait pas directement de leur champ d'expertise.

L'Association de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate (APCLP), la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'association Europa Uomo⁹³ n'ont pas répondu aux sollicitations de la HAS pour la relecture de ce rapport d'évaluation.

⁹³ Europa Uomo est une association européenne de patients regroupant 29 associations sur les cancers de l'homme dont le CaP.

Annexe 10. Recueil du point de vue des institutions publiques de santé

Suite à la consultation des experts, les institutions publiques ont été sollicitées *via* l'envoi d'un formulaire afin de recueillir leurs points de vue sur les conclusions du rapport d'évaluation de la HAS ; Leurs réponses ont été intégralement retranscrites ci-après.

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?	
Institution publique de santé	☐ Non ☐ Oui Commentaires:
Institut national du cancer (INCa)	OUI Il n'existe aucune étude randomisée comparant les techniques actuelles d'irradiation du cancer de prostate localisée à risque intermédiaire défavorable ou à risque élevé de récurrence avec ou sans adjonction d'un boost de curiethérapie à haut ou bas débit de dose. Les quelques études disponibles, reposant sur des bras de référence qui ne sont plus d'actualité, ne suggèrent aucun bénéfice en termes de survie, voire montrent un excès de toxicité. L'Institut partage les conclusions de la HAS sur la nécessité de réaliser des essais cliniques prospectifs comparant une technique de référence actuelle avec ou sans boost.
Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR)	OUI Dans le respect de ses missions et de ses compétences, l'ASNR a examiné les questions relatives à la radioprotection des patients et ne se prononce pas sur les questions ayant trait à l'évaluation d'un gain d'efficacité du boost par curiethérapie en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate. En premier lieu, l'ASNR a bien noté que les remarques formulées par l'IRSN en 2023 sur la note de cadrage avaient été prises en compte dans le rapport objet de cette consultation. Par ailleurs, en page 23 (chapitre 3.3.2 Description de l'intervention thérapeutique et du bras comparateur), il est indiqué, pour l'étude d'Hoskin <i>et al.</i>, que la dose d'irradiation utilisée dans le bras comparateur (dose d'irradiation totale de 55 Gy en vingt fractions (2,75 Gy/fraction)) est sous-optimale par rapport à la dose standard recommandée (i.e. 74 à 80 Gy réalisée en 37 à 40 fractions avec un schéma normo-fractionné à 2 Gy/fraction). Ce passage mériterait d'être précisé, la dose physique totale seule ne suffisant pas pour effectuer la comparaison dosimétrique entre les bras de l'étude. En effet, la dose par séance (fractionnement) devrait notamment être prise en compte <i>via</i> un calcul d'équivalent de dose biologique sur la tumeur et les organes à risque potentiels, et ceci, sur l'ensemble du protocole. Enfin, quelques propositions sont formulées ci-après : – en page 9 du rapport, l'expression « Volume cible anatomoclinique (ou champs d'irradiation) » pourrait être reformulée. Le terme correspondant à « volume cible anatomoclinique » en anglais est « <i>clinical target volume</i> » ou CTV, qui est couramment utilisé en clinique en France, selon les recommandations des rapports de l'ICRU 50, 62 et 83. Toutefois, le CTV ne correspond pas strictement aux champs ou volume d'irradiation, souvent plus larges ;

ICRU, 2000. *Report 62 : Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50)*

ICRU, 2008. *Report 83 : Prescribing, recording, and reporting of IMRT. ICRU Report 83, Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT) – ICRU*

- en page 13, sur la figure 1, dans la bulle en pointillés, seule la curiethérapie à HDD est mentionnée, alors que l'acte à évaluer dans le rapport inclut la curiethérapie à BDD ;
- en page 23, le rapport mentionne une dose de 16 Gy en deux fractions de 8,5 pour le boost de curiethérapie. Selon l'étude de Hoskin *et al.*, 2007, il s'agit d'une dose de 17 Gy ;
- en page 45, dans l'étude de Hoskin, la dose par fraction est de 2,75 Gy (comme indiqué en page 23) et non pas 2,5 Gy.

Compte tenu des enjeux de radioprotection des patients et de la qualité des études étudiées, l'ASNR se joint à la conclusion de la HAS d'encourager la réalisation d'essais cliniques prospectifs comparatifs. L'ASNR recommande toutefois le développement d'une étude prospective comparant l'archthérapie volumétrique avec modulation d'intensité (AVMI) + boost intégré vs l'archthérapie (AVMI) + boost curiethérapie HDD afin de démontrer la supériorité ou la non-infériorité d'une technique par rapport à une autre et de fournir aux patients la meilleure technique permettant la diminution des effets secondaires aigus et tardifs.

Enfin, l'ASNR considère nécessaire que, dans les futurs essais cliniques, les données pour répondre à la questions Q4 relatives aux conditions de réalisation optimales du boost de curiethérapie soient recueillies afin d'estimer la toxicité aux organes à risque et de pouvoir effectuer une comparaison globale des deux bras. En effet, il apparaît que cet aspect est peu abordé dans le rapport.

Réponse de la HAS

1/ Concernant la demande de calcul d'équivalent de dose biologique pour le *chapitre 3.3.2 (Description de l'intervention thérapeutique et du bras comparateur)* :

Les doses biologiques équivalentes (BED) ont été calculées et ajoutées à la description du schéma de dose du bras comparateur de l'étude d'Hoskin *et al.* et du schéma de dose standard conforme à la pratique actuelle.

Bien qu'apportant une précision supplémentaire, il est à noter que ce calcul d'équivalent de dose biologique ne remet pas en cause la conclusion suivante : le schéma de dose utilisé dans le bras RTE seule (bras comparateur) de l'étude d'Hoskin *et al.* (55 Gy en vingt fractions de 2,75 Gy) est sous-optimal et ne reflète pas les standards thérapeutiques actuels (schéma normo-fractionné à 74-80 Gy en 37-40 fractions de 2 Gy).

2/ Concernant l'emploi du terme « *volume cible anatomoclinique (CTV)* », cette formulation correspond à celle employée par les recommandations RecoRad (10) de la Société française de radiothérapie oncologique.

Références bibliographiques

1. Institut national du cancer, Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1. Tumeurs solides. Boulogne-Billancourt: INCA; 2019.
https://www.e-cancer.fr/content/download/267189/3771998/file/Rapport_Vol1_Tumeurs_Solides_juillet_2019.pdf
2. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. Edition 2024. Paris: INCA; 2024.
<https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>
3. Institut national du cancer, Santé publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : prostate. Boulogne-Billancourt: INCA; 2020.
4. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, Pettersson A. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol* 2020;77(2):180-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.027>
5. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, Zelefsky MJ. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895-902.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.033>
6. Keane FK, Chen MH, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, D'Amico AV. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer* 2014;120(12):1787-93.
<https://dx.doi.org/10.1002/cncr.28609>
7. Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs unfavorable intermediate-risk prostate cancer: a review of the new classification system and its impact on treatment recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2016;30(3):229-36.
8. Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, *et al.* French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol* 2022;32(15):1373-419.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2022.07.147>
9. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. NCCN guidelines. Version 1.2023. Plymouth: NCCN; 2022.
10. Société française de radiothérapie oncologique, Giraud P. RecoRad : recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie. *Cancer Radiother* 2022;26(1-2):1-481.
11. Pommier P, Ferré M, Blanchard P, Martin É, Peiffert D, Robin S, *et al.* Prostate cancer brachytherapy: SFRO guidelines 2021. *Cancer Radiother* 2022;26(1-2):344-55.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.019>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):89.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
13. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Les critères de jugement des essais cliniques en cancérologie. *J Chir Visc* 2014;151:18-24.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jvisc.2013.10.001>
14. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, *et al.* Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097-104.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.73.9987>
15. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, *et al.* Event-free survival, a prostate-specific antigen-based composite end point, is not a surrogate for overall survival in men with localized prostate cancer treated with radiation. *J Clin Oncol* 2020;38(26):3032-41.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.19.03114>
16. Gharzai LA, Jiang R, Wallington D, Jones G, Birer S, Jairath N, *et al.* Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. *Lancet. Oncol* 2021;22(3):402-10.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30730-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30730-0)
17. Hartman HE, Jackson WC. Surrogate endpoints in localized prostate cancer. *Cancer J* 2020;26(1):48-52.
<https://dx.doi.org/10.1097/ppo.0000000000000422>
18. Falagario UG, Abbadi A, Remmers S, Björnebo L, Bogdanovic D, Martini A, *et al.* Biochemical recurrence and risk of mortality following radiotherapy or radical prostatectomy. *JAMA network open* 2023;6(9):e2332900.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.32900>
19. Toledano A, Chiche R, Lamallem H, Kanoui A, Beley S, Thibault F, Sèbe P. Elévation du PSA après irradiation prostatique : rebond ou récurrence biologique ? *Prog Urol* 2008;18(9):557-61.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2008.06.001>
20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
21. Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand ME, Gautier M, *et al.* Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2018;70:265-71.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.004>
22. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, *et al.* Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9.

23. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, Sathya J. Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):90-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.013>
24. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2007.04.011>
25. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.007>
26. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.047>
27. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of Life after Radical Radiotherapy for Prostate Cancer: Longitudinal Study from a Randomised Trial of External Beam Radiotherapy Alone or in Combination with High Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol* 2013;25(5):321-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2013.01.001>
28. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, *et al.* Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):275-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.026>
29. Oh J, Tyldesley S, Pai H, McKenzie M, Halperin R, Duncan G, *et al.* An updated analysis of the survival endpoints of ASCENDE-RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;115(5):1061-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.11.005>
30. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, *et al.* ASCENDE-RT: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):286-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.008>
31. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):581-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.027>
32. Pasalic D, Barocas DA, Huang LC, Zhao Z, Koyama T, Tang C, *et al.* Five-year outcomes from a prospective comparative effectiveness study evaluating external-beam radiotherapy with or without low-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Cancer* 2021;127(11):1912-25.
<https://dx.doi.org/10.1002/cncr.33388>
33. Lee DJ, Barocas DA, Zhao Z, Huang L-C, Resnick MJ, Koyoma T, *et al.* Comparison of patient-reported outcomes after external beam radiation therapy and combined external beam with low-dose-rate brachytherapy boost in men with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):116-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.043>
34. Parry MG, Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling TE, Patel RN, Morris M, *et al.* Impact of high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boost on toxicity, functional and cancer outcomes in patients receiving external beam radiation therapy for prostate cancer: A national population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(5):1219-29.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.023>
35. Parry MG, Nossiter J, Cowling TE, Sujenthiran A, Berry B, Cathcart P, *et al.* Patient-reported functional outcomes following external beam radiation therapy for prostate cancer with and without a high-dose rate brachytherapy boost: A national population-based study. *Radiother Oncol* 2021;155:48-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.019>
36. Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF, Holveas RE, Kobashi LI, Reed RR, *et al.* Preliminary results in prostate cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT) vs. IMRT alone. *Brachytherapy* 2010;9(4):341-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.08.003>
37. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, Kollmeier MA, Pei X, Cohen G, *et al.* Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(3):360-7.
<https://dx.doi.org/10.1111/bju.12514>
38. Abugharib AE, Dess RT, Soni PD, Narayana V, Evans C, Gaber MS, *et al.* External beam radiation therapy with or without low-dose-rate brachytherapy: Analysis of favorable and unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2017;16(4):782-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.04.001>
39. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
40. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 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* 2006;65(4):965-74.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>
41. Mouracade P. Le concept de l'analyse de survie : vérifier l'applicabilité. *Prog Urol* 2017;27(6):331-3.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2017.03.012>

42. Slevin F, Zattoni F, Checcucci E, Cumberbatch MGK, Nacchia A, Cornford P, *et al.* A systematic review of the efficacy and toxicity of brachytherapy boost combined with external beam radiotherapy for nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2023.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2023.11.018>
43. Joseph D, Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Spry NA, Stanley J, *et al.* Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(4):693-702.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.415>
44. Krauss DJ, Karrison T, Martinez AA, Morton G, Yan D, Bruner DW, *et al.* Dose-escalated radiotherapy alone or in combination with short-term androgen deprivation for intermediate-risk prostate cancer: Results of a phase III multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2023;41(17):3203-16.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.02390>
45. Helou J, Morton G, Zhang L, Deabreu A, D'Alimonte L, Elias E, *et al.* A comparative study of quality of life in patients with localized prostate cancer treated at a single institution: stereotactic ablative radiotherapy or external beam+high dose rate brachytherapy boost. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014;113(3):404-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.013>
46. De B, Pasalic D, Barocas DA, Wallis CJD, Huang L-C, Zhao Z, *et al.* Patient-reported outcomes after external beam radiotherapy with low dose rate brachytherapy boost vs radical prostatectomy for localized prostate cancer: Five-year results from a prospective comparative effectiveness study. *J Urol* 2022;208(6):1226-39.
<http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000002902>
47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
48. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. NCCN guidelines. Version 4.2024. Plymouth: NCCN; 2024.
49. European Association of Urology, European Association of Nuclear Medicine, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Urogenital Radiology, International Society of Urological Pathology, International Society of Geriatric Oncology. Guidelines on prostate cancer. Amsterdam: EAU; 2022.
https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf
50. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2022;167:244-51.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.047>
51. American Urological Association, Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas D, Chou R, Crispino T, *et al.* Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline 2022 ; 2022.
52. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, *et al.* Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(32):3251-8.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.18.00606>
53. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, Heath E, Efstathiou J, Dorff T, *et al.* Brachytherapy for patients with prostate cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1737-43.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.72.0466>
54. American College of Radiology. Locally advanced, high-risk prostate cancer (Last review date: 2016). ACR appropriateness criteria. Philadelphia: ACR; 2016.
55. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, Merrick GS, Stock RG, Blasko JC, Zelefsky MJ. American Brachytherapy Society Task Group Report: combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017;16(1):1-12.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.09.006>
56. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline CG175. London: NCCC; 2014.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/full-guideline-pdf-6781033550>
57. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer : diagnosis and management. NICE guideline. London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>
58. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. National practice guideline on the treatment of localised prostate cancer – part 2. Bruxelles: KCE; 2014.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_226_Prostate%20cancer_part%202_Report_1.pdf
59. Sweeney C, Nakabayashi M, Regan M, Xie W, Hayes J, Keating N, *et al.* The development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv261.
<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv261>
60. Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, Burzykowski T. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J* 2016;58(1):104-32.
<https://dx.doi.org/10.1002/bimj.201400049>
61. Al Hussein Al Awamlh B, Wallis CJD, Penson DF, Huang LC, Zhao Z, Conwill R, *et al.* Functional outcomes after localized prostate cancer treatment. *JAMA* 2024;331(4):302-17.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.26491>
62. Ali I, Algan O, Thompson S, Sindhiani P, Herman T, Cheng CY, Ahmad S. A comparative study of seed localization and dose calculation on pre- and post-implantation ultrasound and CT images for low-dose-rate prostate brachytherapy. *Phys Med Biol* 2009;54(18):5595-611.
<https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/18/016>

63. Alitto AR, Tagliaferri L, Lancellotta V, D'Aviero A, Piras A, Frascino V, *et al.* BIT-ART: Multicentric Comparison of HDR-brachytherapy, Intensity-modulated Radiotherapy and Tomotherapy for Advanced Radiotherapy in Prostate Cancer. *In Vivo* 2020;34(3):1297-305.
<http://dx.doi.org/10.21873/invivo.11905>
64. Alsadius D, Olsson C, Pettersson N, Tucker SL, Wilderäng U, Steineck G. Patient-reported gastrointestinal symptoms among long-term survivors after radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2014;112(2):237-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.008>
65. Amini A, Rusthoven CG, Jones BL, Armstrong H, Raben D, Kavanagh BD. Survival outcomes of radiotherapy with or without androgen-deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer using the National Cancer Data Base. *Urologic oncology* 2016;34(4):165.e1-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.11.004>
66. Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival outcomes of whole-pelvic versus prostate-only radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with use of the national cancer data base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1052-63.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.09.006>
67. Aronowitz JN, Crook JM, Michalski JM, Sylvester JE, Merrick GS, Mawson C, *et al.* Inter-institutional variation of implant activity for permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2008;7(4):297-300.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2008.07.002>
68. Badakhshi H, Graf R, Budach V, Wust P. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):303-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0762-6>
69. Beaudry MM, Carignan D, Foster W, Lavallee MC, Aubin S, Lacroix F, *et al.* Comparison of four-year toxicities and local control of ultra-hypofractionated vs moderate-hypofractionated image guided prostate radiation with HDR brachytherapy boost: A phase I-II single institution trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2023;40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100593>
70. Berndtsson I, Lennernäs B, Hultén L. Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Tech Coloproctol* 2002;6(2):101-4.
71. Boehle A, Katic K, König IR, Robrahn-Nitschke I, Brandenburg B. Comparison of outcome endpoints in intermediate- and high-risk prostate cancer after combined-modality radiotherapy. *Brachytherapy* 2020;19(1):24-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2019.09.001>
72. Chapet O, Bossi A, Horn S, Créhange G. Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2017;21(6-7):473-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.06.010>
73. Chen WC, Li Y, Lazar A, Altun A, Descovich M, Nano T, *et al.* Stereotactic body radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy boost in combination with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer: A single-institution propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(2):429-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.034>
74. Chen RC, Sadetsky N, Chen M-H, Carroll PR, D'Amico AV. Maximum vs. mono androgen blockade and the risk of recurrence in men with localized prostate cancer undergoing brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):36-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.059>
75. Chin CP, Smith WH, Cesaretti J, Terk M, Garden EB, Araya JS, *et al.* Clinical and treatment characteristics of secondary bladder malignancies following low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2023;41(6):296.e9-.e16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.12.007>
76. Chin YS, Bullard J, Bryant L, Bownes P, Ostler P, Hoskin PJ. High dose rate iridium-192 brachytherapy as a component of radical radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(6):474-9.
77. Choudhury M, Thomas SS, Cain A, Palvai S, Nageshwaran S, Zhang J, *et al.* Timing of high-dose-rate brachytherapy with external beam radiation therapy in patients with intermediate- and high-risk localized prostate cancer and its effects on toxicity and quality of life: a randomized controlled trial (THEPCA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;119(1):90-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.11.011>
78. Choudhury A, Arthur C, Malik J, Mandall P, Taylor C, Alam N, *et al.* Patient-reported outcomes and health-related quality of life in prostate cancer treated with a single fraction of high dose rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy. *Clin Oncol* 2014;26(10):661-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.06.012>
79. Crook J, Moideen N, Arbour G, Castro F, Araujo C, Batchelar D, *et al.* A randomized trial comparing quality of life after low-dose rate or high-dose rate prostate brachytherapy boost with pelvic external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;120(1):59-68.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.02.064>
80. Dawson JE, Wu T, Roy T, Gu JY, Kim H. Dose effects of seeds placement deviations from pre-planned positions in ultrasound guided prostate implants. *Radiother Oncol* 1994;32(3):268-70.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90027-2](https://dx.doi.org/10.1016/0167-8140(94)90027-2)
81. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4):342-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31818cd277>
82. Den RB, Greenspan J, Doyle LA, Harrison AS, Peng C, Williams NL, *et al.* A phase IB clinical trial of 15 Gy HDR brachytherapy followed by hypofractionated/SBRT in the management of intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2020;19(3):282-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2020.02.008>
83. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, *et al.* Short-term androgen suppression

and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet. Oncol* 2019;20(2):267-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30757-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30757-5)

84. Denham JW, Steigler A, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, *et al.* Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015;115(3):301-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.016>

85. Denham JW, Wilcox C, Joseph D, Spry NA, Lamb DS, Tai K-H, *et al.* Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuporelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): Secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1260-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70423-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70423-0)

86. Denham JW, Wilcox C, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Atkinson C, *et al.* Rectal and urinary dysfunction in the TROG 03.04 RADAR trial for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;105(2):184-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.018>

87. Dess RT, Soni PD, Jackson WC, Berlin A, Cox BW, Jolly S, *et al.* The current state of randomized clinical trial evidence for prostate brachytherapy. *Urol Oncol* 2019;37(9):599-610. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.009>

88. D'Haese S, Bottomley A. Short- and long-term HRQOL issues following brachytherapy for prostate cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004;4(3):277-86. <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.4.3.277>

89. Donnelly BJ, Pedersen JE, Porter AT, McPhee MS. Iridium-192 brachytherapy in the treatment of cancer of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991;18(3):481-3.

90. Eller LS, Lev EL, Gejerman G, Colella J, Esposito M, Lanteri V, *et al.* Prospective study of quality of life of patients receiving treatment for prostate cancer. *Nurs Res* 2006;55(2 Suppl):S28-36.

91. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1192-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9134>

92. Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM, *et al.* Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015;116(2):179-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.016>

93. Falchook AD, Basak R, Mohiuddin JJ, Chen RC. Evaluation of the effectiveness of adding androgen deprivation to modern dose-escalated radiotherapy for men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2016;122(15):2296-308. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30049>

94. Falk AT, Demontoy S, Chamorey E, Chand M-E, Gautier M, Azria D, *et al.* High-dose-rate brachytherapy

boost for prostate cancer: Comparison of three different fractionation schemes. *Brachytherapy* 2017;16(5):993-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.06.013>

95. Fang F-M, Wang Y-M, Wang C-J, Huang H-Y, Chiang P-H. Comparison of the outcome and morbidity for localized or locally advanced prostate cancer treated by high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy (EBRT) versus EBRT alone. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(7):474-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyn056>

96. Finney G, Haynes A-M, Cross P, Brenner P, Boyn A, Stricker P. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. *Urology* 2005;66(2):377-81.

97. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Brennenman RJ, Patel PR, Filson CP, Jani AB, *et al.* Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. *Brachytherapy* 2020;19(5):557-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2020.05.007>

98. Fröhlich G, Ágoston P, Jorgo K, Polgár C, Major T. Biological dose summation of intensity-modulated arc therapy and image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in intermediate- And high-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(3):260-6. <http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2020.96868>

99. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, *et al.* Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55.

100. Garin O, Kowalski C, Zamora V, Roth R, Ferrer M, Breidenbach C, *et al.* Patient-reported outcomes before treatment for localized prostate cancer: are there differences among countries? Data from the True North Global Registry. *BMC Urol* 2023;23(1):178. <https://dx.doi.org/10.1186/s12894-023-01344-0>

101. Gaudet M, Vigneault E, Aubin S, Varfalvy N, Harel F, Beaulieu L, Martin A-G. Dose escalation to the dominant intraprostatic lesion defined by sextant biopsy in a permanent prostate I-125 implant: a prospective comparative toxicity analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):153-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.049>

102. Gesztesi L, Kocsis ZS, Jorgo K, Fröhlich G, Polgár C, Ágoston P. Alterations of sexual and erectile functions after brachytherapy for prostate cancer based on patient-reported questionnaires. *Prostate Cancer* 2024;2024:5729185. <https://dx.doi.org/10.1155/2024/5729185>

103. Ghadjar P, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Thalmann GN, Aebbersold DM. Urethral toxicity vs. cancer control--lessons to be learned from high-dose rate brachytherapy combined with intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2011;10(4):286-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2010.09.005>

104. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy-related morbidity:

Morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1288-93.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04527-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04527-3)

105. Glicksman RM, Liu SK, Cheung P, Vesprini D, Chu W, Chung HT, *et al.* Elective nodal ultra hypofractionated radiation for prostate cancer: Safety and efficacy from four prospective clinical trials. *Radiother Oncol* 2021;163:159-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2021.08.017>

106. Greenberger BA, Chen VE, Den RB. Combined modality therapies for high-risk prostate cancer: Narrative review of current understanding and new directions. *Front Oncol* 2019;9.

<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.01273>

107. Gresswell S, Wegner RE, Werts D, Miller R, Fuhrer R. Hypofractionated image guided radiation therapy followed by prostate seed implant boost for men with newly diagnosed intermediate and high risk adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase 2 prospective study. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(4):317-24.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2016.08.005>

108. Grzywacz VP, Arden JD, Mankuzhy NP, Gustafson GS, Sebastian EA, Abbott VL, *et al.* Normal tissue integral dose as a result of prostate radiation therapy: A quantitative comparison between high-dose-rate brachytherapy and modern external beam radiation therapy techniques. *Adv Radiat Oncol* 2023;8(3).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2022.101160>

109. Guy DE, Chen H, Boldt RG, Chin J, Rodrigues G. Characterizing surgical and radiotherapy outcomes in non-metastatic high-risk prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2021;13(8):e17400.

<https://dx.doi.org/10.7759/cureus.17400>

110. Haack L, Krug D, Domschikowski J, Wittenstein O, Rodler S, Nuhn P, *et al.* Associations of dose to the urethra and long-term patient-reported outcomes after radiotherapy with EBRT and HDR brachytherapy boost for prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2025;51:100918.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2025.100918>

111. Hachiya T, Akakura K, Saito S, Shinohara N, Sato K, Harada M, *et al.* A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU Int* 2005;95(4):534-40.

112. Hayashi N, Osaka K, Muraoka K, Hasumi H, Makiyama K, Kondo K, *et al.* Outcomes of treatment for localized prostate cancer in a single institution: comparison of radical prostatectomy and radiation therapy by propensity score matching analysis. *World J Urol* 2020;38(10):2477-84.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-03056-3>

113. Helou J, Morton G, Kiss A, Mittmann N, Ravi A, Chung H, *et al.* A comparative study of patient-reported outcomes after contemporary radiation techniques for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2022;171:164-72.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.025>

114. Herlemann A, Cowan JE, Washington SL, 3rd, Wong AC, Broering JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term

prostate cancer-specific mortality after prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation therapy, hormonal therapy, or monitoring for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2024;85(6):565-73.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.024>

115. Hintz BL, Kagan AR, Olch AJ, Leach GE. Rectal radiation tolerance when treating carcinoma of the prostate with combined external beam and transperineal interstitial irradiation. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology* 1996;12(3):137-44.

116. Hjälm-Eriksson M, Lennernäs B, Ullén A, Johansson H, Hugosson J, Nilsson S, Brandberg Y. Long-term health-related quality of life after curative treatment for prostate cancer: a regional cross-sectional comparison of two standard treatment modalities. *Int J Oncol* 2015;46(1):381-8.

<http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2014.2734>

117. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Bryant L, Lowe GJ. Dosimetric predictors of biochemical control of prostate cancer in patients randomised to external beam radiotherapy with a boost of high dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2014;110(1):110-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.043>

118. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, *et al.* Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):751-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.048>

119. Huang H, Muscatelli S, Naslund M, Badiyan SN, Kaiser A, Siddiqui MM. Evaluation of cancer specific mortality with surgery versus radiation as primary therapy for localized high grade prostate cancer in men younger than 60 years. *J Urol* 2019;201(1):120-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.049>

120. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;98(1):81-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.012>

121. Hurwitz MD, Halabi S, Ou S-S, McGinnis LS, Keuttel MR, Dibiase SJ, Small EJ. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer: an initial report of CALGB 99809. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):814-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.010>

122. Ishiyama H, Kamitani N, Kawamura H, Kato S, Aoki M, Kariya S, *et al.* Nationwide multi-institutional retrospective analysis of high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An Asian Prostate HDR-BT Consortium. *Brachytherapy* 2017;16(3):503-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.01.006>

123. Ishiyama H, Hirayama T, Jhaveri P, Satoh T, Paulino AC, Xu B, *et al.* Is there an increase in genitourinary toxicity in patients treated with transurethral resection of the prostate and radiotherapy? A systematic review. *Am J Clin Oncol* 2014;37(3):297-304.

<http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3182546821>

124. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, Krenkel S, Weichselbaum RR. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1007-11.
125. Jani AB, Hand CM, Lujan AE, Roeske JC, Zagaja GP, Vijayakumar S, Pelizzari CA. Biological effective dose for comparison and combination of external beam and low-dose rate interstitial brachytherapy prostate cancer treatment plans. *Med Dosim* 2004;29(1):42-8.
126. Jimenez-Garcia IE, Sabater S, Martinez-Gutierrez R, Sanchez-Galiano P, Berenguer-Serrano R, Castro-Larefors S, *et al.* LDR brachytherapy offers superior tumor control to single-fraction HDR prostate brachytherapy: A prospective study. *The Prostate* 2023.
<http://dx.doi.org/10.1002/pros.24548>
127. Jo Y, Junichi H, Tomohiro F, Yoshinari I, Masato F. Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life. *BJU Int* 2005;96(1):43-7.
128. Johnson SB, Lester-Coll NH, Kelly JR, Kann BH, Yu JB, Nath SK. Brachytherapy Boost Utilization and Survival in Unfavorable-risk Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72(5):738-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.020>
129. Joseph KJ, Alvi R, Skarsgard D, Tonita J, Pervez N, Small C, Tai P. Analysis of health related quality of life (HRQoL) of patients with clinically localized prostate cancer, one year after treatment with external beam radiotherapy (EBRT) alone versus EBRT and high dose rate brachytherapy (HDRBT). *Radiat Oncol* 2008;3:20.
<http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-3-20>
130. Joseph DJ, Woo TCS, Haworth A. Iodine-125 brachytherapy for prostate cancer: first published Australian experience. *Australas Radiol* 2004;48(2):181-7.
131. Ka K, Schiappa R, Terlizzi M, Mallet F, Martin E, Chand M-E, *et al.* Outcomes following brachytherapy boost for intermediate- and high-risk prostate cancer: a retrospective bicenter study by the SFRO Brachytherapy Group. *Radiother Oncol* 2023:109460.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.109460>
132. Kahlmeter Brandell J, Valachis A, Ugge H, Smith D, Johansson B. Moderately hypofractionated prostate-only versus whole-pelvis radiotherapy for high-risk prostate cancer: A retrospective real-world single-center cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2024;48:100846.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100846>
133. Kalakota K, Rakhno E, Pelizzari CA, Jani AB, Liauw SL. Late rectal toxicity after prostate brachytherapy: influence of supplemental external beam radiation on dose-volume histogram analysis. *Brachytherapy* 2010;9(2):131-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.08.012>
134. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of 125iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1020-5.
135. Kent AR, Matheson B, Millar JL. Improved survival for patients with prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy boost to EBRT compared with EBRT alone. *Brachytherapy* 2019;18(3):313-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2019.01.013>
136. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, *et al.* Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2869-80.
137. Khor R, Duchesne G, Tai K-H, Foroudi F, Chander S, Van Dyk S, *et al.* Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs external beam radiation therapy alone for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):679-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.006>
138. Kim S, Kong JH, Lee Y, Lee JY, Kang TW, Kong TH, *et al.* Dose-escalated radiotherapy for clinically localized and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023;3:CD012817.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012817.pub2>
139. King MT, Yang DD, Muralidhar V, Mahal B, Butler S, Devlin PM, *et al.* A comparative analysis of overall survival between high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boosts for unfavorable-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2019;18(2):186-91.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2018.12.007>
140. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason Score 9-10 prostate cancer. *Jama* 2018;319(9):896-905.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.0587>
141. Kluska A, Chyrek A, Burchardt WM, Włodarczyk M, Bieleń G, Chicheł A. Ultra-low dose rate brachytherapy (uLDR-BT) in treatment of patients with unfavorable intermediate-risk group prostate cancer - retrospective analysis. *Rep Pract Oncol Radiother* 2024;29(5):600-5.
<https://dx.doi.org/10.5603/rpor.103135>
142. Koga H, Naito S, Ishiyama H, Yoroza A, Saito S, Kojima S, *et al.* Patient-reported health-related quality of life up to three years after the treatment with permanent brachytherapy: Outcome of the large-scale, prospective longitudinal study in Japanese-Prostate Cancer Outcome Study by Permanent I-125 Seed Implantation (J-POPS). *Brachytherapy* 2019;18(6):806-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2019.06.006>
143. Kollmeier MA, Gorovets D, Flynn J, McBride S, Brennan V, Beaudry J, *et al.* Combined brachytherapy and ultra-hypofractionated radiotherapy for intermediate-risk prostate cancer: Comparison of toxicity outcomes using a high-dose-rate (HDR) versus low-dose-rate (LDR) brachytherapy boost. *Brachytherapy* 2022;21(5):599-604.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2022.04.006>
144. Kollmeier MA, McBride S, Varghese M, Debonis D, Zhang Z, Cohen G, *et al.* Low-dose-rate brachytherapy combined with ultrahypofractionated radiation therapy for clinically localized, intermediate-risk prostate cancer: Results from a prospective Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(4):905-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.032>
145. Konaka H, Egawa S, Saito S, Yoroza A, Takahashi H, Miyakoda K, *et al.* Tri-Modality therapy with I-125

brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): Study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer* 2012;12.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-110>

146. Kong VC, Dang J, Li W, Navarro I, Padayachee J, Malkov V, *et al.* Dosimetric comparison of MR-guided adaptive IMRT versus 3DOF-VMAT for prostate stereotactic radiotherapy. *Technical Innovations and Patient Support in Radiation Oncology* 2022;21:64-70.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tipsro.2022.02.003>

147. Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S, *et al.* Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8(2):191-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.01.002>

148. Laing R, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, Chintzoglou S, *et al.* Low-dose-rate brachytherapy for the treatment of localised prostate cancer in men with a high risk of disease relapse. *BJU Int* 2018;122(4):610-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/bju.14223>

149. Langley SEM, Soares R, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, *et al.* Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int* 2018;121(1):38-45.

<http://dx.doi.org/10.1111/bju.13946>

150. Lavalley MC, Cantin A, Aubin S, Lefebvre M, Marrier AS, Bouchard I, *et al.* US-guided EM tracked system for HDR brachytherapy: a first in-men randomized study for whole prostate treatment. *Brachytherapy* 2024;23(1):64-72.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2023.08.003>

151. Lawton CA, Hunt D, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, *et al.* Long-term results of a phase II trial of ultrasound-guided radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):1-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.056>

152. Lawton CA, Yan Y, Lee WR, Gillin M, Firat S, Baikadi M, *et al.* Long-term results of an RTOG Phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):e795-801.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.040>

153. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. *BJU Int* 2018;121(5):781-90.

<http://dx.doi.org/10.1111/bju.14122>

154. Lee WR, Bae K, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, *et al.* Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer* 2007;109(8):1506-12.

155. Lee WR, DeSilvio M, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, *et al.* A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG P-0019. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):804-9.

156. Lee WR, Moughan J, Owen JB, Zelefsky MJ. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. *Cancer* 2003;98(9):1987-94.

157. Lee WR. The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):39-44; discussion [https://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01568-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01568-6)

158. Lee PL, Ruth K, Lee DY, Hallman MA, Chen DYT, Wong JK, *et al.* Comparison of perioperative and subacute postoperative complications between LDR and HDR monotherapy brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2024;23(5):559-68.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2024.06.001>

159. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Yan SB, Song TR, Lin FS, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer. *Sci Rep* 2015;5:7713.

<https://dx.doi.org/10.1038/srep07713>

160. Lev EL, Eller LS, Gejerman G, Lane P, Owen SV, White M, Nganga N. Quality of life of men treated with brachytherapies for prostate cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2.

<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-2-28>

161. Li Y, Chan Kong Ngai T, Zhou S, Yap Haw Hwong J, Pang Pei Ping E, Ong Li Kuan A, *et al.* A comparative analysis between low-dose-rate brachytherapy and external beam radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer in Asian men. *Acta Oncol* 2021;60(10):1291-5.

<http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2021.1950921>

162. Liang Z, Yuliang C, Zhu M, Zhou Y, Wu X, Li H, *et al.* The direct prognosis comparison of 125I low-dose-rate brachytherapy versus laparoscopic radical prostatectomy for patients with intermediate-risk prostate cancer. *Eur J Med Res* 2023;28(1).

<http://dx.doi.org/10.1186/s40001-023-01140-4>

163. Martínez E, Garin O, Pardo Y, Fernández P, Guix B, Gutiérrez C, *et al.* Five-year quality of life in patients with high-risk localized prostate cancer treated with external beam radiotherapy alone versus external beam radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost: A prospective multicenter study. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(1):1-11.

<http://dx.doi.org/10.5114/JCB.2021.103580>

164. Martinez AA, Shah C, Mohammed N, Demanes DJ, Galalae R, Martinez-Monge R, *et al.* Ten-year outcomes for prostate cancer patients with Gleason 8 through 10 treated with external beam radiation and high-dose-rate brachytherapy boost in the PSA era. *J Radiat Oncol* 2016;5(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.1007/s13566-015-0218-3>

165. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, *et al.* Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1322-31.
166. Martinez A, Gonzalez J, Stromberg J, Edmundson G, Plunkett M, Gustafson G, *et al.* Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1019-27.
167. Mate TP. High dose rate prostate brachytherapy with 192Iridium: The Seattle experience. *Nowotwory* 2003;53(1):34-7.
168. Matsuoka Y, Uehara S, Toda K, Fukushima H, Tanaka H, Yoshida S, *et al.* Focal brachytherapy for localized prostate cancer: 5.7-year clinical outcomes and a pair-matched study with radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2022;40(4):161.e15-.e23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.11.009>
169. McClelland S, III, Sandler KA, Degnin C, Chen Y, Hung AY, Mitin TE. Is moderate hypofractionation accepted as a new standard of care in north america for prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy? Survey of genitourinary expert radiation oncologists. *Int Braz J Urol* 2019;45(2):273-87.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0275>
170. McLaughlin PW, Narayana V, Fields MT, Dworzanin ME, Winfield RJ, Roberson PL. Permanent implantation of 125I sources in the prostate: radical limits of simplicity. *Radiology* 1999;213(3):839-44.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiology.213.3.r99nv28839>
171. Mendez LC, Crook J, Martell K, Schaly B, Hoover DA, Dhar A, *et al.* Is ultrahypofractionated Whole Pelvis Radiation Therapy (WPRT) as well tolerated as conventionally fractionated WPRT in patients with prostate cancer? Early results from the HOPE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;119(3):803-12.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.11.058>
172. Mendez LC, Arifin AJ, Bauman GS, Velker VM, Ahmad B, Lock M, *et al.* Is hypofractionated whole pelvis radiotherapy (WPRT) as well tolerated as conventionally fractionated WPRT in prostate cancer patients? The HOPE trial. *BMC Cancer* 2020;20(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07490-0>
173. Mendez LC, Ravi A, Chung H, Tseng C-L, Wronski M, Paudel M, *et al.* Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2018;17(2):291-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.10.001>
174. Merrick GS, Tennant A, Wallner KE, Galbreath R, Butler WM, Fiano R, Adamovich E. Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy?: Results of two prospective randomized trials. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(5):403-9.
<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2017.70763>
175. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease? *Brachytherapy* 2016;15(1):79-84.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.09.011>
176. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Fiano R, Orio PF, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2015;14(5):677-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.05.001>
177. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Blasko JC. Permanent prostate brachytherapy: Is supplemental external-beam radiation therapy necessary? *Oncology* 2006;20(5):514-22.
178. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Lief JH, Reed DJ. The impact of radiation dose to the urethra on brachytherapy-related dysuria. *Brachytherapy* 2005;4(1):45-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2004.10.008>
179. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, *et al.* Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):437-47.
180. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B, Cleavinger S. Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2003;2(3):147-57.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1538-4721\(03\)00131-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1538-4721(03)00131-4)
181. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone-naïve patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60(1):98-103.
182. Miccio JA, Talcott WJ, Jairam V, Park HS, Yu JB, Leapman MS, *et al.* Quantifying treatment selection bias effect on survival in comparative effectiveness research: findings from low-risk prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(2):414-22.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41391-020-00291-3>
183. Michalski JM, Winter KA, Prestidge BR, Sanda MG, Amin M, Bice WS, *et al.* Effect of brachytherapy with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone for intermediate-risk prostate cancer: Nrg oncology rtog 0232 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2023;JCO2201856.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01856>
184. Mohammed W, Hoskin P, Henry A, Gomez-Iturriaga A, Robinson A, Nikapota A. Short-term toxicity of high dose rate brachytherapy in prostate cancer patients with inflammatory bowel disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(9):534-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2018.06.007>
185. Moll M, Magrowski Ł, Mittlböck M, Heinzl H, Kirisits C, Ciepał J, *et al.* Biochemical control in intermediate- and high-risk prostate cancer after EBRT with and without brachytherapy boost. *Strahlenther Onkol* 2025;201(1):11-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00066-024-02245-3>

186. Momma T, Saito S, Toya K, Yorozu A, Dokiya T, Murai M. Three-year results of treatment for prostate cancer with low-dose rate temporary iridium-192 brachytherapy. *Int J Urol* 2006;13(3):218-23.
187. Monda S, Pratsinis M, Lui H, Noel O, Chandrasekar T, Evans CP, Dall'Era MA. Secondary bladder cancer after prostate cancer treatment: An age-matched comparison between radiation and surgery. *European urology focus* 2024;10(3):448-53.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2023.09.002>
188. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: Current status and future strategies - can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol* 2013;25(8):474-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2013.04.009>
189. Mukai Y, Hayashi N, Koike I, Kaizu H, Takano S, Sugiura M, *et al.* Acute and late toxicities in localized prostate cancer patients treated with low-dose 125I brachytherapy (110 Gy) in combination with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone (160 Gy). *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(5):397-404.
<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2018.79379>
190. Muralidhar V, Xiang M, Orio PF, III, Martin NE, Beard CJ, Feng FY, *et al.* Brachytherapy boost and cancer-specific mortality in favorable high-risk versus other high-risk prostate cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2016;8(1):1-6.
<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2016.58080>
191. Nakano M, Yorozu A, Saito S, Sugawara A, Maruo S, Kojima S, *et al.* Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy by using loose seeds: Japanese prostate cancer outcome study of permanent iodine-125 seed implantation (J-POPS) multi-institutional cohort study. *Radiat Oncol* 2015;10:228.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0532-3>
192. Nanda A, Chen M-H, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, *et al.* Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1439-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.034>
193. Narayana V, Troyer S, Evans V, Winfield RJ, Roberson PL, McLaughlin PW. Randomized trial of high- and low-source strength 125I prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):44-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.001>
194. Ng IWS, Tey JCS, Soon YY, Tseng MSF, Chen D, Lim KHC. Outcomes of Asian patients with localized prostate cancer treated with combined intensity modulated radiation therapy (IMRT) and high dose rate (HDR) brachytherapy: A single institution experience. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(5):e386-e91.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajco.12819>
195. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Tanaka N, Katayama N, Kojima S, *et al.* urinary and rectal toxicity profiles after permanent Iodine-125 Implant Brachytherapy In Japanese men: nationwide J-POPS multi-institutional prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):141-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.014>
196. Okamoto K, Wada A, Kohno N. High biologically effective dose radiation therapy using brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(1):1-6.
<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2017.66072>
197. Olarte A, Cambeiro M, Moreno-Jiménez M, Arbea L, Pérez-Gracia JL, Gil-Bazo I, *et al.* Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.12.008>
198. Olsson CE, Pettersson N, Alsadius D, Wilderäng U, Tucker SL, Johansson KA, Steineck G. Patient-reported genitourinary toxicity for long-term prostate cancer survivors treated with radiation therapy. *Br J Cancer* 2013;108(10):1964-70.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.180>
199. Ong WL, Evans M, Papa N, Williams S, Millar J. Population-based patient-reported quality of life outcomes following low-dose-rate versus high-dose-rate brachytherapy monotherapy for low-intermediate risk prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2023;67(7):789-95.
<https://dx.doi.org/10.1111/1754-9485.13596>
200. Ong WL, Evans M, Papa N, Millar J. Real-world utilisation of brachytherapy boost and patient-reported functional outcomes in men who had external beam radiation therapy for prostate cancer in Australia. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;37:19-24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2022.08.009>
201. Ong WL, Nikitas J, Joseph D, Steigler A, Millar J, Valle L, *et al.* Long-term quality-of-life outcomes after prostate radiation therapy with or without high-dose-rate brachytherapy boost: Post Hoc Analysis of TROG 03.04 RADAR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;119(3):813-25.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.09.051>
202. Oshikane T, Kaidu M, Abe E, Ohta A, Saito H, Nakano T, *et al.* A comparative study of high-dose-rate brachytherapy boost combined with external beam radiation therapy versus external beam radiation therapy alone for high-risk prostate cancer. *J Radiat Res (Tokyo)* 2021;62(3):525-32.
<http://dx.doi.org/10.1093/jrr/rrab006>
203. Palvai S, Harrison M, Shibu Thomas S, Hayden K, Green J, Anderson O, *et al.* Timing of High-Dose Rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy in Intermediate and High-Risk Localized Prostate Cancer (THEPCA) Patients and Its Effects on Toxicity and Quality of Life: Protocol of a randomized feasibility trial. *JMIR Res Protoc* 2015;4(2):e49.
<http://dx.doi.org/10.2196/resprot.4462>
204. Paly JJ, Eggleston BL, Wong JK, Burbure N, Sobczak ML, Hayes SB, *et al.* Patient-reported quality of life after SBRT, LDR, and HDR Brachytherapy for prostate cancer: A comparison of outcomes. *Am J Clin Oncol* 2021;44(4):131-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/COC.0000000000000796>
205. Panichevaluk A, Akarasakul D, Pongpirul K, Tharavichitkul E, Galalae RM. Combined high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) and whole pelvic radiation

therapy (WPRT) in node negative, intermediate- to high-risk localised prostate cancer: Clinical outcomes and patient behaviours across ethnicities. *J Radiother Pract* 2017;16(2):141-7.

<http://dx.doi.org/10.1017/S146039691700005X>

206. Patel M, Turchan WT, Morris CG, Augustine D, Wu T, Oto A, *et al.* A contemporary report of low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer using MRI for risk stratification: disease outcomes and patient-reported quality of life. *Cancers* 2023;15(4).

<http://dx.doi.org/10.3390/cancers15041336>

207. Patel SA, Baumann B, Michalski J, Brennenman R, Zheng B, Gay H, *et al.* Association of brachytherapy boost with overall survival for gleason 9-10 prostate cancer: The impact of primary versus secondary pattern 5. *Brachytherapy* 2023.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2022.12.004>

208. Patel SA, Ma TM, Wong JK, Stish BJ, Dess RT, Pilar A, *et al.* External beam radiation therapy with or without brachytherapy boost in men with very-high-risk prostate cancer: A large multicenter international consortium analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;115(3):645-53.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.09.075>

209. Pettersson A, Alm D, Garmo H, Eriksson MH, Castellanos E, Oström L, *et al.* Comparative effectiveness of different radical radiotherapy treatment regimens for prostate cancer: A population-based cohort study. *JNCI Cancer Spectrum* 2020;4(2).

<http://dx.doi.org/10.1093/JNCICS/PKAA006>

210. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):43-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.081>

211. Potters L, Roach M, 3rd, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, *et al.* Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1061-5.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.031>

212. Potters L, Cha C, Ashley R, Freeman K, Waldbaum R, Wang X-H, Leibel S. The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urologic Oncology* 2000;5(3):112-7.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1078-1439\(99\)00053-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1078-1439(99)00053-8)

213. Prada Gómez PJ, de la Rua Calderón A, Romo Fonseca I, Evia Suárez M, Abascal García JM, Juan Rijo G, *et al.* High dose brachytherapy (real time) in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer: technical description and preliminary experience. *Clin Transl Oncol* 2005;7(9):389-97.

214. Rades D, Schwarz R, Todorovic M, Thurmann H, Graefen M, Walz J, *et al.* Experiences with a new high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost technique for T3b prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183(7):398-402.

215. Roberts SA, Miralbell R, Zubizarreta EH, Fowler JF, Hendry JH. A modelled comparison of prostate cancer control rates after high-dose-rate brachytherapy (3145

multicentre patients) combined with, or in contrast to, external-beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;111(1):114-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.008>

216. Roeloffzen EMA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JGH, Moerland MA, van Vulpen M. Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):76-84.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.022>

217. Rosenberg JE, Chen M-H, Nguyen PL, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy or external-beam radiation with brachytherapy and the risk of death from prostate cancer in men with intermediate risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10(1):21-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2011.10.003>

218. Saito S, Ito K, Yoroza A, Aoki M, Koga H, Satoh T, *et al.* Nationwide japanese prostate cancer outcome study of permanent iodine-125 seed implantation (J-POPS). *Int J Clin Oncol* 2015;20(2):375-85.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-014-0704-4>

219. Sanmamed N, Lee J, Berlin A, Craig T, Lao B, Rink A, *et al.* Tumor-targeted dose escalation for localized prostate cancer using MR-guided HDR brachytherapy (HDR) or integrated VMAT (IB-VMAT) boost: Dosimetry, toxicity and health related quality of life. *Radiother Oncol* 2020;149:240-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.029>

220. Savdie R, Symons J, Spernat D, Yuen C, Pe Benito RA, Haynes A-M, *et al.* High-dose rate brachytherapy compared with open radical prostatectomy for the treatment of high-risk prostate cancer: 10 year biochemical freedom from relapse. *BJU Int* 2012;110 Suppl 4:71-6.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11480.x>

221. Schafer JW, Welzel G, Trojan L, Eppler N, Harrer K, Michel MS, *et al.* Long-term health-related quality-of-life outcomes after permanent prostate brachytherapy. *Onkologie* 2008;31(11):599-603.

<http://dx.doi.org/10.1159/000162270>

222. Schiffmann J, Lesmana H, Tennstedt P, Beyer B, Boehm K, Platz V, *et al.* Additional androgen deprivation makes the difference: Biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients after HDR brachytherapy and external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):330-7.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0794-y>

223. Serrano N, Moghanaki D, Asher D, Karlin J, Schutzer M, Chang M, Hagan MP. Comparative study of late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy: With or without supplemental external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2016;15(4):435-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.04.002>

224. Seymour ZA, Daignault-Newton S, McLaughlin PW, Sandler H, Jackson W, Johnson SB, *et al.* Patient reported outcomes for quality of life (QOL) by Expanded Prostate Cancer Index (EPIC) on average 15 years post treatment. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;36:56-62.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2022.05.007>

225. Shah SA, Cima RR, Benoit E, Breen EL, Bleday R. Rectal complications after prostate brachytherapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47(9):1487-92.
226. Sherertz T, Wallner K, Merrick G, Cavanagh W, Butler W, Reed D, True L. The prognostic significance of Gleason pattern 5 in prostate cancer patients treated with Pd 103 plus beam radiation therapy. *Cancer J* 2004;10(5):301-6.
227. Singh AM, Gagnon G, Collins B, Niroomand-Rad A, McRae D, Zhang Y, *et al.* Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005;62(1):54-60.
228. Slevin F, Rodda SL, Bownes P, Murray L, Bottomley D, Wilkinson C, *et al.* A comparison of outcomes for patients with intermediate and high risk prostate cancer treated with low dose rate and high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;20:1-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2019.10.001>
229. Sloboda RS, Usmani N, Pedersen J, Murtha A, Pervez N, Yee D. Time course of prostatic edema post permanent seed implant determined by magnetic resonance imaging. *Brachytherapy* 2010;9(4):354-61.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.09.008>
230. Smolska-Ciszewska B, Miszczyk L, Białas B, Fijałkowski M, Plewicki G, Gawkowska-Suwińska M, *et al.* The effectiveness and side effects of conformal external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy boost compared to conformal external beam radiotherapy alone in patients with prostate cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:60.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0366-z>
231. Song Y, Chan MF, Burman C, Cann D. Comparison of two treatment approaches for prostate cancer: intensity-modulated radiation therapy combined with 125I seed-implant brachytherapy or 125I seed-implant brachytherapy alone. *J Appl Clin Med Phys* 2008;9(2):1-14.
<http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v9i2.2283>
232. Song DY. The role of radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Community Oncology* 2006;3(12):759-64.
233. Sooriakumaran P, Kharsar SJ, Shah J. Management of prostate cancer. Part 2: Localized and locally advanced disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(4):595-603.
<http://dx.doi.org/10.1586/14737140.6.4.595>
234. Soumarová R, Homola L, Perková H, Stursa M. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity. *Tumori* 2007;93(1):37-44.
235. Spadinger I, Morris WJ, Keyes M, Liu M, Shaffer R, Thompson A, *et al.* Quadrant dosimetry as a predictor of biochemical relapse in 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2011;10(2):87-97.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2010.06.009>
236. Spyrou A, Martin AG, Hannoun-Lévi JM, Stewart A. Measuring patient reported outcomes in brachytherapy: Why we should do it and more importantly how. *Clin Transl Radiat Oncol* 2024;49:100870.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100870>
237. Steggerda MJ, van der Poel HG, Moonen LM. Minimizing the number of implantation needles for prostate (125)I brachytherapy: an investigation of possibilities and implications. *Brachytherapy* 2010;9(4):319-27.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2009.07.010>
238. St-Laurent MP, Acland G, Hamilton SN, Hamm J, Sunderland K, Black PC, *et al.* Long-term second malignancies in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy and radical prostatectomy. *J Urol* 2024;212(1):63-73.
<https://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000003965>
239. Stock RG, Yalamanchi S, Yamalachi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol* 2010;183(2):546-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.006>
240. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, *et al.* Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):341-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.038>
241. Stone NN, Stock RG. Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 2003;30(2):351-62.
242. Stromberg JS, Martinez AA, Horwitz EM, Gustafson GS, Gonzalez JA, Spencer WF, *et al.* Conformal high dose rate iridium-192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment. *Cancer J Sci Am* 1997;3(6):346-52.
243. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, *et al.* Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):161-71.
244. Takam R, Bezak E, Yeoh EE, Marcu L. Assessment of normal tissue complications following prostate cancer irradiation: comparison of radiation treatment modalities using NTCP models. *Med Phys* 2010;37(9):5126-37.
245. Tamihardja J, Lawrenz I, Lutyj P, Weick S, Guckenberger M, Polat B, Flentje M. Propensity score-matched analysis comparing dose-escalated intensity-modulated radiation therapy versus external beam radiation therapy plus high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2022;198(8):735-43.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-022-01953-y>
246. Tanaka N, Asakawa I, Nakai Y, Miyake M, Anai S, Fujii T, *et al.* Comparison of PSA value at last follow-up of patients who underwent low-dose rate brachytherapy and

intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *BMC Cancer* 2017;17(1).

<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3565-1>

247. Taussky D, Bedwani S, Meissner N, Bahary J-P, Lambert C, Barkati M, *et al.* A comparison of early prostate-specific antigen decline between prostate brachytherapy and different fractionation of external beam radiation-Impact on biochemical failure. *Brachytherapy* 2018;17(2):277-82.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.11.014>

248. Tilki D, Chen M-H, Wu J, Huland H, Graefen M, Braccioforte M, *et al.* Surgery vs radiotherapy in the management of biopsy Gleason score 9-10 prostate cancer and the risk of mortality. *JAMA oncology* 2019;5(2):213-20.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4836>

249. Tiruye T, O'Callaghan M, Moretti K, Jay A, Higgs B, Santoro K, *et al.* Patient-reported functional outcome measures and treatment choice for prostate cancer. *BMC Urol* 2022;22(1):169.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12894-022-01117-1>

250. Tran A, Wallner K, Merrick G, Seeberger J, Armstrong J, Mueller A, *et al.* Rectal fistulas after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):150-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.021>

251. Tsubokura T, Yamazaki H, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, Suzuki G, *et al.* Comparison of image-guided intensity-modulated radiotherapy and low-dose rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):10538.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-28730-1>

252. Tsumura H, Tanaka N, Oguchi T, Owari T, Nakai Y, Asakawa I, *et al.* Direct comparison of low-dose-rate brachytherapy versus radical prostatectomy using the surgical definition of biochemical recurrence for patients with intermediate-risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2022;17(1).

<http://dx.doi.org/10.1186/s13014-022-02046-x>

253. Tward JD, Jarosek S, Chu H, Thorpe C, Shrieve DC, Elliott S. Time course and accumulated risk of severe urinary adverse events after high- versus low-dose-rate prostate brachytherapy with or without external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1443-53.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.047>

254. Urabe F, Miki K, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, *et al.* Long-term outcomes of radical prostatectomy versus low-dose-rate brachytherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: Propensity score matched comparison. *Prostate* 2023;83(2):135-41.

<http://dx.doi.org/10.1002/pros.24445>

255. Urabe F, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Yasue K, *et al.* How long is long enough to secure disease control after low-dose-rate brachytherapy in combination with other modalities in intermediate-risk, localized prostate cancer? *Int J Clin Oncol* 2022;27(1):184-93.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-021-02040-5>

256. van Son MJ, Peters M, Reddy D, Shah TT, Hosking-Jervis F, Robinson S, *et al.* Conventional radical versus

focal treatment for localised prostate cancer: a propensity score weighted comparison of 6-year tumour control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(4):1120-8.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00369-6>

257. Vargas CE, Alam NB, Terk M, Niska JR, Cesareti J, Swartz D, *et al.* Initial results of a randomized phase III trial of high dose image guided radiation with or without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer. *Cancer Treat Research Communications* 2019;19.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100119>

258. Vargas CE, Demanes J, Boike TP, Barnaba M-C, Skoolisariyaporn P, Schour L, *et al.* Matched-pair analysis of prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with and without pelvic RT and high-dose radiation using high dose rate brachytherapy. *Am J Clin Oncol* 2006;29(5):451-7.

259. Vargas C, Martínez A, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Schour L, *et al.* High-dose radiation employing external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(3):245-53.

<http://dx.doi.org/10.1038/sj.pcan.4500882>

260. Vargas CE, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Meldolesi E, Nürnberg N, *et al.* Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1474-82.

261. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. Use of conformal high-dose rate brachytherapy for management of patients with prostate cancer: optimizing dose escalation. *Tech Urol* 2000;6(2):135-45.

262. Vigneault E, Morton G, Parulekar WR, Niazi TM, Springer CW, Barkati M, *et al.* Randomised Phase II Feasibility Trial of Image-guided External Beam Radiotherapy With or Without High Dose Rate Brachytherapy Boost in Men with Intermediate-risk Prostate Cancer (CCTG PR15/ NCT01982786). *Clin Oncol* 2018;30(9):527-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2018.05.007>

263. Vigneault E, Martell K, Taussky D, Husain S, Delouya G, Mbodji K, *et al.* Does seed migration increase the risk of second malignancies in prostate cancer patients treated with iodine-125 loose seeds brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(5):1190-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.273>

264. Von Eyben FE, Kiljunen T, Kangasmaki A, Kairemo K, Von Eyben R, Joensuu T. Radiotherapy boost for the dominant intraprostatic cancer lesion - A systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(3):189-97.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2015.12.005>

265. Wahlgren T, Brandberg Y, Häggarth L, Hellström M, Nilsson S. Health-related quality of life in men after treatment of localized prostate cancer with external beam radiotherapy combined with (192)Ir brachytherapy: a prospective study of 93 cases using the EORTC questionnaires QLQ-C30 and QLQ-PR25. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):51-9.

266. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: Preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005;75(3):307-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2005.03.019>

267. Wang C, Kishan AU, Kamrava M, Steinberg ML, King CR. External beam radiation therapy with a brachytherapy boost versus radical prostatectomy in gleason pattern 5 prostate cancer: A population-based cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(5):1045-52.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.040>

268. Wang JZ, Li XA. Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose. *Med Phys* 2003;30(1):34-40.

269. Wedde TB, Smaastuen MC, Vatne K, Schulz-Jaavall MB, Fosså SD, Lilleby WL. External beam radiotherapy of prostate cancer with or without high dose-rate brachytherapy: the Norwegian experience with long-term urinary and bowel adverse effects. *Scand J Urol* 2023;58:68-75.

<http://dx.doi.org/10.2340/sju.v58.9571>

270. Wedde TB, Småstuen MC, Brabrand S, Fosså SD, Kaasa S, Tafjord G, *et al.* Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort. *Radiother Oncol* 2019;132:211-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.013>

271. Willen BD, Salari K, Zureick AH, Lang D, Ye H, Marvin K, *et al.* High-dose-rate brachytherapy as monotherapy versus as boost in unfavorable intermediate-risk localized prostate cancer: A matched-pair analysis. *Brachytherapy* 2023;22(5):571-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2023.05.002>

272. Williams SG, Taylor JMG, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, *et al.* Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):24-33.

273. Wilt T. Prostate cancer: non-metastatic. *Clin Evid* 2002;(7):812-23.

274. Wilt TJ. Management of low risk and low PSA prostate cancer: Long term results from the prostate cancer intervention versus observation trial. : Springer New York LLC; 2014.

275. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, Swanson SK. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009;115(23):5596-606.

<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24558>

276. Xiang M, Nguyen PL. Significant association of brachytherapy boost with reduced prostate cancer-specific mortality in contemporary patients with localized, unfavorable-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2015;14(6):773-80.

277. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, *et al.* High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Sci Rep* 2021;11(1):6165.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-85682-9>

278. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, *et al.* Potential risk of other-cause mortality due to long-term androgen deprivation therapy in elderly patients with clinically localized prostate cancer treated with radiotherapy—a confirmation study. *J Clin Med* 2020;9(7):1-11.

<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072296>

279. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Nakamura S, Yamada K, Okihara K, *et al.* High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019;132:162-70.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.020>

280. Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Masui K, *et al.* Conventional dose versus dose escalated radiotherapy including high-dose-rate brachytherapy boost for patients with Gleason score 9-10 clinical localized prostate cancer. *Sci Rep* 2022;12(1):268.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04233-4>

281. Yang DD, Muralidhar V, Nguyen PL, Buzurovic I, Martin NE, Mouw KW, *et al.* Lack of benefit from the addition of external beam radiation therapy to brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(4):904-11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.034>

282. Yang DD, Muralidhar V, Mahal BA, Nguyen PL, Devlin PM, King MT, Orio PF, III. Lack of apparent survival benefit with use of androgen deprivation therapy in patients with high-risk prostate cancer receiving combined external beam radiation therapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):53-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.08.046>

283. Yeh J, Lehrich B, Mesa A, Tran C, Barnes L, Long C, *et al.* Three-year outcomes of 324 prostate carcinoma patients treated with combination high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy. *Transl Cancer Res* 2017;6(2):269-74.

<http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2017.03.85>

284. Yeung KD, Crook J, Arbour G, Araujo C, Batchelar D, Kim D, *et al.* HDR brachytherapy combined with external beam radiotherapy for unfavorable localized prostate cancer: A single center experience from inception to standard of care. *Brachytherapy* 2025;24(2):318-27.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2024.12.005>

285. Yoroza A, Kuroiwa N, Takahashi A, Toya K, Saito S, Nishiyama T, *et al.* Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: outcomes of 1300 patients. *Brachytherapy* 2015;14(2):111-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.06.008>

286. Yu YD, Oh JJ, Shin HS, Park DS. New sparse implantation technique of I-125 low-dose-rate brachytherapy using concomitant short-term hormonal

treatment for low and intermediate-risk prostate cancer: An initial study of therapeutic feasibility. *Sci Rep* 2019;9(1):18674.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-55317-1>

287. Zamora V, Garin O, Suárez JF, Gutiérrez C, Guedea F, Cabrera P, *et al.* Comparative effectiveness of new treatment modalities for localized prostate cancer through patient-reported outcome measures. *Clin Transl Radiat Oncol* 2024;44:100694.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100694>

288. Zeng H, Dai J, Cao D, Wang M, Zhao J, Zeng Y, *et al.* Safety and efficacy associated with single-fraction high-dose-rate brachytherapy in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2023;199(6):525-35.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-023-02063-z>

289. Zilli T, Boudreau C, Filion EJ, Donath D, Taussky D. Combined intensity-modulated radiation therapy vs. three-dimensional highly conformal radiotherapy after (125)I prostate permanent seed brachytherapy: a comparative treatment planning study. *Brachytherapy* 2011;10(5):416-20.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2010.12.005>

290. Zimmermann JS, Osieka R, Bruns T, Hollberg H, Wiechmann B, Netzbandt O, *et al.* Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: Comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(4):297-305.

<http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2018.77949>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

- Collège de la médecine générale (CMG)
- Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO)
- Conseil national professionnel de physique médicale (CN2PM)
- Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
- Conseil national professionnel des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNP MEM)
- Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath)
- Conseil national professionnel d'oncologie (CNPO)
- Conseil national professionnel d'urologie (CNPU)
- Société française de radioprotection (SFRP)

Groupe de travail

- Dr Eric Barret, urologue, Institut mutualiste Montsouris, Paris
- Pr Pierre Blanchard, oncologue radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Mme Maud Chassé, manipulatrice en électroradiologie, Centre Eugène Marquis, Rennes
- Pr Bertrand Debaene, anesthésiste, département d'anesthésie-réanimation, CHU de Poitiers
- Dr David Eiss, radiologue, cabinet d'imagerie Tourville, Paris
- Dr Marjorie Ferré, physicien médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- Dr Frédéric Gassa, physicien médical, Centre Leon Bérard, Lyon
- Dr Jean-Pierre Jacquet, médecin généraliste, Saint-Jean d'Arvey
- Dr Vincent Marchesi, physicien médical, Institut de cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
- Dr Jean Menard, oncologue radiothérapeute, Hôpital privé des Peupliers, Paris
- Dr Jean-Luc Moreau, urologue, Centre d'urologie, Nancy
- Dr Jonathan Olivier, urologue, CHU de Lille
- Pr David Pasquier, oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Groupe de lecture

- Association française pour la qualité des soins en radiothérapie (AFQSR)
- Collège de la médecine générale (CMG)
- Conseil national professionnel de physique médicale (CN2PM)
- Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
- CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNP MEM)
- Conseil national professionnel d'oncologie (CNPO)
- Conseil national professionnel d'urologie (CNPU)
- Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP)
- Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR)
- Institut national du cancer (INCa)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

HAS	Haute Autorité de santé
ADT	Déprivation androgénique (hormonothérapie)
ARC	Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
AFQSR	Association française pour la qualité des soins en radiothérapie
AFU	Association française d'urologie
ANAMACaP	Association nationale des malades du cancer de la prostate
APCLP	Association de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate
ASCENDE-RT	<i>Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy</i> (essai contrôlé randomisé ASCENDE-RT)
ASNR	Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
BDD	Bas débit de dose (curiethérapie)
CaP	Cancer de la prostate
CEASAR	<i>Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation</i> (étude CEASAR)
CerHom	Association de patients (Fin du canCER et début de l'HOMme)
CCAFU	Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNP MEM	CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale
CNPO	Conseil national professionnel d'oncologie
CN2PM	Conseil national professionnel de physique médicale
CNPU	Conseil national professionnel d'urologie
CNPARMPO	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
CNPath	Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques
CMG	Collège de la médecine générale
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	Volume cible anatomo-clinique
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECR	Essai contrôlé randomisé
ED	Escalade de dose
EPIC-26	<i>Expanded Prostate Cancer Index Composite-26</i>
G4	CNP de radiologie et d'imagerie médicale

Gy	Gray
HDD	Haut débit de dose (curiethérapie)
ICECap working group	<i>International Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate working group</i>
IGRT	Guidage par l'image (de la RCMI)
INCa	Institut national du cancer
IPSS	<i>International prostate symptômes score</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OAR	Organe à risque
PDV	Perdue de vue
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO	<i>Patient reported outcome</i> (effets indésirables rapportés par les patients)
PROM	<i>Patient reported outcome measures</i> (effets indésirables rapportés et mesurés par les patients)
PSA	Antigène spécifique de la prostate (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PT	Prostatectomie
RB	Récidive biochimique
RCMI	Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité
ROB-2	<i>Risk of bias in randomized trials</i> (risque de biais des essais contrôlés randomisés)
ROBINS	<i>Risk of bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (risque de biais dans les études non randomisées – d'interventions)
RTE	Radiothérapie externe
RT2D	Radiothérapie bi-dimensionnelle
RT3D	Radiothérapie conformationnelle en 3 D
RTOG	<i>Radiation oncology toxicity grading</i>
SEAP	Service Évaluation des actes professionnels
SFRO	Société française de radiothérapie oncologique
SG	Survie globale
SSM	Survie sans métastase
SSRB	Survie sans récurrence biochimique

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

