




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Article original

Curiethérapie de prostate par iode 125 : facteurs pronostiques de longue durée de toxicité urinaire, digestive et sexuelle

Iodine 125 prostate brachytherapy: Prognostic factors for long-term urinary, digestive and sexual toxicities

J. Doyen^a, E. Chamorey^b, A. Mohammed Ali^{a,c}, A. Ginot^a, M. Ferre^a, J. Castelli^a,
 H. Quintens^d, J. Amiel^d, J.-M. Hannoun-Lévi^{a,*}

^a Département de radiothérapie oncologique, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice, France

^b Unité de statistiques médicales, centre Antoine-Lacassagne, Nice, France

^c Faculté de médecine, SOHAG, Égypte

^d Service d'urologie, CHU Pasteur, 30, avenue de la Voie-Romaine, BP 69, 06002 Nice cedex 1, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 23 mai 2009

Reçu sous la forme révisée

22 juillet 2009

Accepté le 6 août 2009

Disponible sur Internet le 2 novembre 2009

Mots clés :

Complications

Curiethérapie

Cancer de prostate

Iode 125

Implants

Facteurs pronostiques

RÉSUMÉ

Objectif de l'étude. – La curiethérapie par implants d'iode 125 est une des techniques de référence pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer de prostate à faible risque de rechute biochimique avec bonne fonction urinaire. Cette analyse rétrospective évalue la toxicité urinaire, digestive et sexuelle et les facteurs pouvant influencer sur leur durée.

Patients et méthodes. – D'août 2000 à novembre 2007, 176 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique ont bénéficié d'une curiethérapie. La toxicité urinaire, digestive et sexuelle a été évaluée selon la classification *Common toxicities criteria for adverse events, version 3.0* (CTCAE V3.0). Au sein de chaque catégorie de toxicité, le nombre de complications urinaires (dysurie, pollakiurie, etc.), digestifs (rectorragie, diarrhées, etc.) et sexuels (dysérection, perte de la libido, etc.) a été recensé et analysé selon des critères liés au patient, à l'implant, aux données dosimétriques et aux caractéristiques de la toxicité. Les facteurs identifiés comme pronostiques d'une longue durée de toxicité en analyse unifactorielle (test du Log Rank) ont été retenus en analyse multifactorielle (modèle de Cox).

Résultats. – Le suivi médian était de 26 mois (1–87). Cent quarante-sept patients (83,5%) ont souffert d'une toxicité urinaire dont 29,5% (86 patients) de grade 2 et 2,4% (sept patients) de grade 3. En analyse unifactorielle, ont été reconnus comme facteurs de risque de durée de la toxicité urinaire le grade supérieur ou égal à 2 ($p=0,037$), la présence de troubles initiaux ($p=0,027$) et un nombre de complications supérieur ou égal à 2 ($p=0,00032$). Seul le nombre de toxicités urinaires était identifié comme facteur indépendant en analyse multifactorielle ($p=0,04$). Soixante et onze patients (40,6%) ont souffert de toxicité digestive dont 3% (six patients) de grade 2 et aucun de grade 3. Ont été reconnus comme facteurs de risque de durée de la toxicité digestive en analyse unifactorielle et analyse multifactorielle : un nombre de complications digestives supérieur ou égal à 2 (analyse unifactorielle : $p=0,00129$, analyse multifactorielle : $p=0,002$) et un âge inférieur ou égal à 65 ans (analyse unifactorielle : $p=0,004$, analyse multifactorielle : $p=0,007$). Quatre-vingt trois patients (47,4%) ont souffert d'une toxicité sexuelle dont 26,9% (49 patients) de grade 2 et 5% (neuf patients) de grade 3. Un nombre de grains supérieur à 75 ($p=0,032$), un grade supérieur ou égal à 2 ($p<0,0001$) étaient identifiés comme facteurs de longue durée de toxicité en analyse unifactorielle. Seul le grade était considéré comme facteur indépendant en analyse multifactorielle ($p=0,0015$).

Conclusion. – La durée des complications urinaires, digestives et sexuelles sera d'autant plus longue que le nombre de complications et l'intensité de leur grade seront grands. Cette analyse permet de fournir au patient des informations plus précises quant à la persistance de ses complications post-thérapeutiques.

© 2009 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-michel.hannoun-levi@nice.fnclcc.fr (J.-M. Hannoun-Lévi).

A B S T R A C T

Keywords:

Complications
Brachytherapy
Prostate cancer
125 Iodine
Implant
Prognostic factors

Purpose. – For patients with good urinary function and presenting with a low risk prostate cancer, prostate brachytherapy using iodine implants represents one of the techniques of reference. This retrospective analysis investigates urinary (U), digestive (D) and sexual (S) toxicities and their prognostic factors of duration.

Material and methods. – From August 2000 to November 2007, 176 patients presenting with prostate adenocarcinoma underwent interstitial brachytherapy. Urinary, digestive and sexual toxicities were classified according to Common toxicities criteria for adverse events, version 3.0 (CTCAE V3.0). For each toxicity (U, D, S), the number of complications U (dysuria, nocturia...), D (proctitis, diarrhea...) and S (sexual dysfunction, loss of libido, ...) was listed and analyzed according to criteria related to the patient, implant, dosimetric data and characteristics of the toxicity. Prognostic factors identified in univariate analysis (UVA) (Log Rank) were further analyzed in multivariate analysis (MVA) (Cox model).

Results. – With a median follow-up of 26 months (1–87), 147 patients (83.5%) presented urinary toxicities. Among them, 29.5% (86 patients) and 2.4% (seven patients) presented grade 2 and 3 U toxicity respectively. In UVA, urinary grade toxicity greater than or equal to 2 ($p=0.037$), the presence of initial U symptoms ($p=0.027$) and more than two urinary toxicities ($p=0.00032$) were recognized as prognostic factors. The number of U toxicities was the only prognostic factor in MVA ($p=0.04$). D toxicity accounted for 40.6% (71 patients). Among them, 3% (six patients) were grade 2. None were grade 3. Two factors were identified as prognostic factors either in UVA and MVA: the number of D toxicities greater than or equal to 2 (univariate analysis: $p=0.00129$, multivariate analysis: $p=0.002$) and age less than or equal to 65 years (univariate analysis: $p=0.004$, multivariate analysis: $p=0.007$). Eighty-three patients (47.4%) presented a sexual toxicity; 26.9% (49 patients) and 5% (nine patients) were scored as grade 2 and 3 respectively. A number of seeds greater than 75 ($p=0.032$) and S grade greater than or equal to 2 ($p<0.0001$) were recognized as prognostic factors in UVA. S grade was the only prognostic factor in MVA ($p=0.0015$).

Conclusion. – The duration of U, D and S toxicity is strongly correlated with a high number of toxicities and the grade of toxicity. This analysis allows for better information given to the patient regarding the duration of the post-treatment complications.

© 2009 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'adénocarcinome de prostate de faible risque de rechute biochimique selon la classification de D'Amico [9] (stade clinique inférieur ou égal à T2b, concentration sérique de PSA < 10 ng/mL, score de Gleason < 7) peut être traité par chirurgie, irradiation externe ou implants radioactifs permanents. L'enjeu pour ces patients est la guérison sans altération majeure de la qualité de vie. Pour ce groupe de patients atteint de cancer à faible risque, parmi les options thérapeutiques actuellement disponibles, la curiethérapie de prostate représente une alternative équivalente à la chirurgie et la radiothérapie externe en termes de contrôle biochimique [6,7,9,12,19,20,26,33,39,43,52–54]. Le syndrome irritatif urinaire quasi systématique constitue le principal inconvénient de la curiethérapie par implants radioactifs. On distingue la toxicité urinaire à court terme survenant la première année et la toxicité chronique qui survient ou se prolonge au-delà [41]. L'urétrite survient de manière presque systématique dans les semaines suivant la procédure et met plusieurs mois mais rarement plusieurs années à régresser [3,4,11,13,22,23,30,34,39,44,46,50]. Les complications digestives sont mineures et peu invalidantes [38,51]. Enfin, les complications sexuelles sévères (15–50%) surviennent surtout chez les patients chez qui préexiste une dysérection [21,34].

La présente étude a pour objectif de décrire la toxicité urinaire, digestive et sexuelle de la curiethérapie de prostate par iode 125 réalisée au centre Antoine-Lacassagne de Nice, puis de déterminer les facteurs pronostiques de longue durée de cette même toxicité.

2. Patients et méthodes

2.1. Analyse de la toxicité urinaire, digestive et sexuelle

D'août 2000 à novembre 2007, 176 patients atteints d'un adénocarcinome histologiquement prouvé, à faible risque de

rechute biochimique ou ne présentant qu'un seul facteur de risque intermédiaire selon les critères de D'Amico [9] ont bénéficié d'une curiethérapie interstitielle par implants d'iode 125. La technique de curiethérapie était la suivante : implantation manuelle, en un seul temps, de grains d'iode 125 libres (BEBIG GmbH, Allemagne), sans espaceur, associée à une dosimétrie faite pendant l'implant (temps réel). Les patients devaient remplir les critères additionnels suivants pour pouvoir être traités par implants permanents :

- des signes fonctionnels urinaires mineurs, peu handicapants (*International Prostate Symptom Score* [IPSS] inférieur à 15–20) [2], avec un bilan urodynamique favorable (débit urinaire maximal supérieur à 15 ml/s et faible résidu postmictionnel) ;
- un volume prostatique inférieur à 60 cm³ (les patients ayant une prostate de volume supérieur pouvaient bénéficier d'un traitement anti-androgénique néoadjuvant) ;
- un lobe médian peu important ;
- pas de résection transurétrale de prostate à moins qu'elle ne soit ancienne [49] ;
- une espérance de vie supérieure à cinq ans.

Le traitement anti-androgénique de référence était un anti-androgène périphérique prescrit pour trois mois (bicalutamide 50 mg, un comprimé par jour) permettant, en théorie, de conserver une testostéronémie circulante compatible avec la préservation de la fonction sexuelle. Cependant, pour quelques patients (fonction sexuelle d'emblée altérée, traitement anti-androgénique prescrit à visée de diminution de volume), un blocage androgénique par analogue de LH–RH (une injection de forme trimestrielle) pouvait être envisagé.

En prévention d'une toxicité urinaire excessive, les patients recevaient, dès la réalisation du traitement, un alphabloquant qui était poursuivi pendant huit semaines. La dose prescrite était de 160 Gy et devait couvrir au moins 98% du volume prostatique. Cette contrainte était vérifiée en temps réel au cours de la mise en place des grains radioactifs. Les données dosimétriques définitives

étaient évaluées par une scanographie réalisée 30 jours après l'implantation. À ce moment était également réalisée une radiographie du thorax afin de noter l'éventuelle migration de grains radioactifs au niveau pulmonaire. Les données dosimétriques utilisées étaient les suivantes :

- la dose minimale délivrée à 90% du volume prostatique (D90) ;
- le volume de prostate ayant reçu 100% (V100) et 150% (V150) de la dose prescrite.

Chaque patient était revu en consultation trois mois après l'implantation puis tous les six mois. L'examen comprenait un interrogatoire recherchant les toxicités urinaires, digestives et sexuelles et un dosage de la concentration sérique de PSA. Les toxicités étaient gradées de façon rétrospective selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 3.0 (Annexe 1) et non, comme cela est plus souvent le cas dans la littérature, selon :

- l'IPSS pour la toxicité urinaire ;
- le score *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pour la toxicité digestive ;
- le score *International Index of Erectile Function* version 6 (IEEF) pour la toxicité sexuelle.

Seuls la présence de la toxicité et son degré de sévérité étaient explicités dans le dossier médical.

L'analyse des différents cas de toxicité a été réalisée selon :

- des critères liés au patient : âge, traitement anti-androgène néoadjuvant ou non, présence ou non de troubles initiaux, stade clinique ;
- à l'implant : volume prostate par échographie, nombre de grains ;
- aux données dosimétriques : D90, V100, V150 en situation peropératoire et sur la scanographie dosimétrique à un mois ;
- aux caractères de la toxicité : présence de troubles initiaux, nombre d'effets, grade maximum observé.

La durée de la toxicité (urinaire, digestive ou sexuelle) correspondait au délai entre le début du premier symptôme et la fin du dernier symptôme de chaque catégorie. Un symptôme antérieur au traitement et dont le grade était stable après traitement n'était pas considéré comme une toxicité de la curiethérapie.

Étaient considérées comme toxicité urinaire : l'hématurie, l'incontinence urinaire, l'infection urinaire, l'urétrite radique regroupant la dysurie, la pollakiurie, l'impériosité, la sensation de vidange incomplète, voire la rétention aiguë d'urine. La toxicité digestive regroupait la fistule, la douleur, l'incontinence anale, les rectorragies et la rectite radique (diarrhées). En ce qui concerne la toxicité sexuelle, dysérection, hémospérme et douleur au moment de l'éjaculation ont été analysées.

2.2. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites sous forme de nombre et de pourcentages (%). Les variables quantitatives sont données avec leur médiane, moyenne et les déviations standards correspondantes. Les facteurs identifiés comme pronostiques d'une longue durée de toxicité en analyse unifactorielle (test du Log Rank) étaient ensuite analysés selon une analyse multifactorielle (modèle de Cox). Si des variables étaient corrélées (test de Pearson avec $r > 0,30$), la variable la plus significative était rentrée dans le modèle. Les intervalles de confiance étaient à 95%. Les probabilités de survie sans rechute biochimique et de survie sans guérison de la toxicité ont été évaluées selon la méthode de Kaplan Meier. L'absence de décès et l'absence d'achèvement de la toxicité ont conduit à la censure des patients correspondants.

Tableau 1

Caractéristiques de la population.

Patient features.

Variable		Nombre	% / Intervalle
Âge médian		64	[48–75]
	< 60 ans	40	22,7%
	60–69	99	56,2%
	≥ 70	37	21,0%
Stade clinique	T1C	100	56,8%
	T2A	65	36,9%
	T2B	11	6,3%
PSA initial (ng/mL)	Médian	6,7	[2,5–13,8]
	< 10	148	89,7%
	≥ 10 et < 20	18	10,8%
Score de Gleason	≤ 6	164	93,2%
	7	12	6,8%
Risque de RB ^a	Faible	149	84,7%
	Intermédiaire	27	15,3%
TAA néoadjuvant		38	21,6%

TAA : traitement anti-androgénique.

^a RB : rechute biochimique selon la classification de D'Amico.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

L'âge médian était de 64 ans (48–75). Quarante patients (22,7%) avaient moins de 60 ans, 99 patients (56,2%) avaient entre 60 et 69 ans et 37 (21,0%) plus de 70 ans. Les stades cliniques étaient répartis de la manière suivante : stade T1C pour 100 patients (56,8%), stade T2A pour 65 patients (36,9%) et stade T2B pour 11 patients (6,3%) (Tableau 1). La concentration sérique initiale médiane était de 6,7 ng/mL (2,5–13,8), 148 fois (89,7%) inférieure à 10 ng/mL et 17 (10,8%) supérieure ou égale à 10 ng/mL mais inférieure à 20 ng/mL. Cent soixante quatre cancers (93,2%) étaient de score de Gleason inférieur ou égal à 6 et 12 (6,8%) de 7. Au total, 149 patients (84,7%) étaient atteints d'une tumeur de risque faible et 27 patients (15,3%) d'une tumeur de risque intermédiaire selon la classification de D'Amico [9] mais avec un seul critère de risque intermédiaire ou risque intermédiaire « low tier », ces patients étant de plus en plus traités par implants permanents exclusifs avec des résultats de survie sans récurrence biochimique équivalents à ceux des autres traitements [18,32]. Trente-huit patients (21,6%) ont reçu un traitement anti-androgénique néoadjuvant soit dans le cas d'un traitement d'attente soit à visée de réduction du volume prostatique. Huit patients (4,5%) ont reçu une injection d'analogue de LH-RH forme trimestrielle et 30 patients (17%) un traitement anti-androgénique périphérique uniquement. La durée médiane du traitement anti-androgénique était de trois mois (1,1–4,6).

Avec un suivi médian de 26 mois (1–82), le taux de survie sans rechute biochimique à trois ans était de 93,7% (erreur standard de 0,023). Nous avons observé dix rechutes biochimiques sur les 176 patients traités. Une seule rechute était métastatique et aucune n'a entraîné de décès. La durée médiane de survie sans rechute biochimique n'étant pas atteinte, une estimation de la survie moyenne sans rechute biochimique a été calculée à 75,8 mois (intervalle de confiance à 95% [IC95 %] : 72,2–79,5).

3.2. Données relatives au traitement

Le volume prostatique, échographique médian mesuré avant l'opération, était de 34 cm³ (15–71) (Tableau 2). Un nombre médian de 21 aiguilles (13–29) a été implanté, avec 15 en périphérie (8–20) et sept au centre (3–11). Un nombre médian de 73 grains implantés (40–118) a été calculé. Les valeurs médianes

Tableau 2Données relatives au traitement.
Treatment features.

Variable	Médiane	Intervalle
Volume prostatique ^a (cm ³)	34	15–71
Nombre d'aiguilles implantées	21	13–29
Périphériques	15	8–20
Centrales	7	3–11
Nombre de grains d'iode 125	73	40–118
D90 (Gy)	162	93–198
V100 (%)	94,6	65–99,6
V150 (%)	58	17–84,6

^a Mesure échographique peropératoire.

des données dosimétriques postimplant étaient : D90 = 162,0 Gy (93–198), V100 = 94,6% (65–99,6) et V150 = 58% (17–84,6).

3.3. Toxicité urinaire et facteurs pronostiques de toxicité urinaire de longue durée

Cent quarante-sept patients (83,5%) ont souffert d'une toxicité urinaire. Au total, 262 complications ont été observées. On dénombrait 30 (10,3%) toxicité de grade 0, 169 (57,9%) de grade 1, 86 de grade 2 (29,5%) et sept (2,4%) de grade 3. En moyenne, les patients présentaient « 1,5 » toxicité urinaire (0–4). Les données de la toxicité urinaire sont reportées dans le **Tableau 3**. Deux cent cinquante-quatre toxicités (94,8%) étaient liées à l'urétrite radique : 151 (65,3%) dysuries et/ou sensations de vidange incomplète, 111 (63,1%) pollakiuries nocturnes, huit (4,5%) hématuries, 20 (11,4%) impériosités mictionnelles. Huit (2,6%) rétentions aiguës d'urine, deux (1,1%) incontinences urinaires et trois (1,7%) infections urinaires basses ont été notées. La durée médiane des complications urinaires était de 13 mois (IC 95% : 11,5–14,5). Le délai moyen d'apparition de la toxicité urinaire était de 1,6 mois. Deux cent cinquante-six (97,7%) toxicités sont apparus au cours de la première année, la majorité au cours des deux premiers mois (244, 93,2%). Cent quarante-sept patients (83,5%) ont souffert d'un ou plusieurs effets de toxicité urinaire dont 212 (81,1%) étaient résolus deux ans après le traitement.

En analyse univariée, les facteurs suivants étaient reconnus comme pronostiques d'une longue durée de toxicité urinaire : un grade maximum supérieur ou égal à 2 (18 contre 14,1 mois si inférieur à 2, $p = 0,037$), un nombre de toxicité supérieure ou égale à 2 (17,4 contre 10,3 mois si inférieur à 2, $p = 0,00032$) et la présence de troubles initiaux (18,8 mois si oui contre 13,9 mois, $p = 0,027$). En analyse multifactorielle, seul le nombre de toxicité urinaire a été identifié comme facteur pronostique indépendant (*Hazard Ratio*

Tableau 3Toxicité urinaire, digestive et sexuelle.
Urinary, digestive and sexual toxicities.

Toxicité	Urinaire	Digestive	Sexuelle
Nombre de patients	147 (83,5%)	71 (40,3%)	83 (47,2%)
Nombre total	262	89	86
Nombre de patients			
G0	30 (10,3%)	106 (54,4%)	96 (52,7%)
G1	169 (57,9%)	83 (42,6%)	28 (15,4%)
G2	86 (29,5%)	6 (3%)	49 (26,9%)
G3	7 (2,3%)	0	9 (5%)
Nombre moyen de toxicités/patient	1,48 [0–4]	0,51 [0–3]	0,49 [0–2]
Durée médiane de la toxicité (mois)	13 [11,5–14,5]	12,9 [9,4–16,4]	ND ^a
% des cas de toxicité restante à 2 ans	18,9	20,1	69,9
Délai moyen d'apparition (mois)	1,6	6,1	7,5

^a ND : non disponible car médiane non atteinte.

[HR] = 0,501 [IC95% = 0,244–0,606] $p = 0,04$). Les analyses unifactorielle et multifactorielle des facteurs pronostiques de longue durée sont rapportées respectivement dans les **Tableaux 4** et **5**.

3.4. Toxicité digestive et facteurs pronostiques de toxicité digestive prolongée

La fréquence de la toxicité digestive était de 40,3% (71 patients atteints) (**Tableau 3**). On dénombrait cent six (54,4%) toxicités de grade 0, 83 (42,6%) de grade 1, six (3,0%) de grade 2 et aucune de grade 3. En moyenne, il y a eu 0 et 3 toxicité digestive par patient. Quatre-vingt-neuf complications ont été observées dont 41 rectites (23,3% des patients), 36 rectorragies (20,0%), cinq incontinences anales (2,8%), une fistule digestive (patient traité par ablatherm pour rechute locale) (0,01%) et une douleur périnéale (0,01%). La durée médiane de la toxicité digestive était de 12,9 mois (IC 95% : 9,4–16,4). Deux années après le début de traitement, 71 (79,9%) des toxicités étaient résolus. Le délai moyen d'apparition de la toxicité digestive était de 6,1 mois. Soixante-neuf (77,5%) effets sont apparus au cours de la première année de suivi, la plupart au cours des deux premiers mois de suivi (54, 60,7%).

En analyse univariée, un nombre de complications supérieur ou égal à 2 (23,4 contre 11 mois si inférieur à 2, $p = 0,00129$) et un âge inférieur ou égal à 65 ans (18,9 contre 8,9 mois si supérieur à 65 ans, $p = 0,004$) étaient reconnus comme facteurs pronostiques de longue durée de toxicité digestive (**Tableau 4**). Ces deux facteurs étaient considérés comme indépendants en analyse multifactorielle (nombre d'effets supérieur ou égal à 2 : HR = 0,301 [IC95% = 0,137–0,659], $p = 0,002$ et âge inférieur ou égal à 65 ans : HR = 0,467 [IC95% = 0,266–0,824], $p = 0,007$) (**Tableau 5**). Le facteur trouble digestif initial n'a pas été étudié car les patients ne se plaignaient pas de symptomatologie digestive avant la prise en charge.

3.5. Toxicité sexuelle et facteurs pronostiques de toxicité sexuelle prolongée

La fréquence de la toxicité sexuelle était de 47,2% (83 pts) (**Tableau 3**). On dénombrait 96 toxicités (52,7%) de grade 0, 28 (15,4%) de grade 1, 49 (26,9%) de grade 2 et neuf (5,0%) de grade 3. Les patients se plaignaient de zéro à deux toxicités. La toxicité sexuelle était essentiellement liée à une dysérection : 79 dysérections dont 20 (25,3%) de grade 1, 51 (64,6%) de grade 2 et 9 (10,1%) de grade 3. Deux douleurs à l'éjaculation et deux hémospémies ont été rapportées soit 2,4% (4 sur 167) des patients sexuellement actifs. La durée médiane de la toxicité sexuelle n'était pas atteinte. La durée moyenne estimée était de 45,9 mois (IC95% : 39,4–52,6). Parmi ces complications, 28 (23,2%) avaient disparu à la date des dernières nouvelles. Le délai moyen d'apparition de la toxicité sexuelle était de 7,5 mois. Soixante-quatre (77,0%) sont apparus au cours de la première année, dont 31 (37,9%) au cours des deux premiers mois.

En analyse univariée, un nombre de grains supérieur à 75 ($p = 0,032$), un grade supérieur ou égal à 2 ($p < 0,0001$) étaient identifiés comme facteurs pronostiques de longue durée de la toxicité sexuelle, mais ni l'âge ($p = 0,22$), ni la présence de troubles sexuels initiaux ($p = 0,57$), ni l'utilisation d'hormonothérapie néoadjuvante ($p = 0,42$) n'étaient corrélés avec cette variable (**Tableau 4**). Un volume prostatique échographique supérieur à 35 cm³ pourrait aussi allonger la durée de toxicité ($p = 0,083$). Seul le grade était retrouvé comme facteur pronostique indépendant en analyse multifactorielle (HR = 0,247 [IC95% = 0,104–0,585], $p = 0,0015$) (**Tableau 5**). L'analyse de la toxicité sexuelle selon la prescription d'un traitement anti-androgénique néoadjuvant a permis de noter pour les patients ayant reçu un traitement anti-androgénique qu'aucun facteur n'était corrélé à la durée de la toxicité sexuelle alors que pour les patients non traités par anti-androgène, le

Tableau 4

Facteurs pronostiques de longue durée de toxicité, analyse unifactorielle.

Prognostic factors of long term toxicity in univariate analysis.

Toxicité	Facteurs pronostiques	Durée médiane de toxicité (mois)	Valeur du p	
Urinaire	Grade	≥ 2	18	0,037
		< 2	14,1	
	Nombre de toxicités	≥ 2	17,4	0,0003
		< 2	10,3	
	Troubles initiaux	Oui	18,8	0,027
		Non	13,9	
	Âge	> 65 ans	16	0,89
		≤ 65 ans	16	
	Volume prostate	> 35 cm ³	16	0,44
		≤ 35 cm ³	16	
	Nombre de grains	> 75	16	0,31
		≤ 75	15,7	
	D90 à 1 mois	> 170 Gy	15,8	0,56
		≤ 170 Gy	16	
	V100 à 1 mois	> 97 %	13,7	0,22
		≤ 97 %	16,0	
	V150 à 1 mois	> 60 %	16,4	0,97
		≤ 60 %	16,2	
	D90 peropératoire	> 180 Gy	18,8	0,94
		≤ 180 Gy	15,1	
V100 peropératoire	> 99 %	16,2	0,79	
	≤ 99 %	15,3		
V150 peropératoire	> 60 %	15,7	0,45	
	≤ 60 %	13,9		
Hormonothérapie néoadjuvante	Oui	13,9	0,15	
	Non	16,4		
Stade clinique	1c	16,4	0,40	
	2a, 2b	15,3		
Digestive	Âge	> 65 ans	8,9	0,004
		≤ 65 ans	18,9	
	Nombre de toxicités	≥ 2	23,4	0,001
		< 2	11	
	Volume prostate	> 35 cm ³	12,9	0,98
		≤ 35 cm ³	11,8	
	Nombre de grains	> 60	13,8	0,17
		≤ 60	8,2	
	D90 à 1 mois	> 170 Gy	15,9	0,16
		≤ 170 Gy	12,9	
	V100 à 1 mois	> 97 %	13,9	0,97
		≤ 97 %	14,7	
	V150 à 1 mois	> 65 %	15,9	0,11
		≤ 65 %	12,9	
	D90 peropératoire	> 180 Gy	12,0	0,56
		≤ 180 Gy	12,9	
	V100 peropératoire	> 99 %	13,9	0,51
		≤ 99 %	14,6	
	V150 peropératoire	> 60 %	8,9	0,54
		≤ 60 %	14,6	
Hormonothérapie néoadjuvante	Oui	13,8	0,52	
	Non	12,4		
Stade clinique	1c	14,7	0,55	
	2a, 2b	11		
Grade	≥ 2	12,4	0,70	
	< 2	12,4		
Sexuelle	Grade	≥ 2	ND ^a	0,0001
		< 2	26	
	Nombre de grains	> 75	ND	0,032
		≤ 75	35,9	
	Nombre de toxicités	≥ 2	ND	0,87
		< 2	60,2	
	Troubles initiaux	Oui	60,2	0,57
		Non	ND	
	Âge	> 65 ans	ND	0,22
		≤ 65 ans	ND	
	Volume prostate	> 35 cm ³	ND	0,08
		≤ 35 cm ³	47,1	
	D90	> 170 Gy	28,4	0,23
		≤ 170 Gy	60,2	
V100	> 97 %	28,4	0,12	
	≤ 97 %	60,2		
V150	> 60 %	ND	0,51	
	≤ 60 %	60,2		
D90 peropératoire	> 180 Gy	47,1	0,72	

Tableau 4 (Suite)

Toxicité	Facteurs pronostiques	Durée médiane de toxicité (mois)	Valeur du p
V100 peropératoire	≤ 180 Gy	60,2	0,46
	> 99%	60,2	
V150 peropératoire	≤ 99%	28,9	0,23
	> 60%	24,6	
Traitement anti-androgène néoadjuvant	≤ 60%	19,6	0,42
	Oui	47,1	
Stade clinique	Non	ND	0,50
	1c	47,1	
	2a, 2b	ND	

^a ND : non disponible car médiane non atteinte.

Tableau 5

Facteurs pronostiques de longue durée de toxicité, analyse multivariée.
Prognostic factors of long term toxicity in multivariate analysis.

Toxicité	Facteurs pronostiques	Risque relatif [IC 95 %]	Valeur du p	
Urinaire	Grade	≥ 2	NS ^a	0,2
		< 2	NS	
	Troubles initiaux	Oui	NS	0,06
		Non	NS	
Digestive	Nombre de toxicités	≥ 2	1	0,04
		< 2	0,501 [0,244–0,606]	
	Âge	≤ 65 ans	1	0,007
		> 65 ans	0,467 [0,266–0,824]	
Sexuelle	Nombre de toxicités	≥ 2	1	0,002
		< 2	0,301 [0,137–0,659]	
	Grade	≥ 2	1	0,0015
		< 2	0,247 [0,104–0,585]	
	Nombre de grains	75	NS	0,25
		≤ 75	NS	

^a NS : non significatif.

V150 peropératoire (14,8 mois si V150 peropératoire est inférieur ou égal à 60% contre infini $p=0,02$) et le grade de la toxicité (13,9 mois si grade 1 contre infini, $p<0,0001$) étaient considérés comme facteurs pronostiques en analyse unifactorielle. L'analyse multifactorielle n'était pas réalisable étant donné les faibles effectifs étudiés.

4. Discussion

Nous rapportons ici l'expérience du centre Antoine-Lacassagne de Nice concernant le traitement du cancer de la prostate à faible risque de rechute biochimique par implants permanents d'iode 125 avec un suivi médian de 26 mois. Dans cette étude, la majorité des patients (83,5%) ont souffert d'une toxicité urinaire. Cependant, 16,5% des patients ne se sont pas plaints d'exacerbation des troubles urinaires (rôle de la prévention par alphabloquants et de l'application de mesures hygiénodietétiques avec hyperhydratation). La toxicité urinaire était le plus souvent aiguë (97,7%), mais le suivi était trop faible pour rendre compte de l'ensemble de la toxicité tardive. Un tiers des patients devraient, en effet, voir apparaître une toxicité ou une exacerbation transitoire de leurs symptômes au-delà de deux années après implantation [5]. Le taux d'incidence de rétention aiguë d'urine était de 2,6%, ce qui est faible par rapport aux autres séries publiées qui font état de taux de l'ordre de 6 à 36% [11]. Ce résultat peut s'expliquer par l'attention apportée à l'analyse de la fonction urinaire préthérapeutique des patients. Dans la série récemment rapportée par Keyes et al., 34% (46 sur 135) des toxicités de grade 3 ont eu lieu au-delà d'une année de suivi [18]. Cette équipe a présenté l'expérience du curiethérapeute comme facteur pouvant influencer sur la morbidité urinaire et notamment le taux de rétention aiguë d'urine [18]. Ces auteurs ont, en effet, recensé 17% de rétentions au sein de leur 200 premiers malades contre 6,3% pour les 200 suivants ($p=0,002$). La technique actuellement utilisée dans notre centre privilégie l'implantation

périphérique, sous-capsulaire, par rapport à l'implantation centrale (nombre médian de 15 aiguilles périphériques contre sept au centre) de manière à réduire la dose délivrée à l'urètre et ainsi diminuer le risque de toxicité urinaire. Dans notre série, environ un tiers des complications urinaires étaient de grade 2 (29,5%) ou 3 (2,4%), ce qui confirme la faible morbidité de la curiethérapie. Le délai médian de résolution de la toxicité urinaire était de 13 mois, ce qui est en accord avec les autres séries publiées [1,18,28,29]. Parmi tous les facteurs pronostiques de longue durée de toxicité urinaire étudiés, seuls le grade, la présence de troubles initiaux (analyse unifactorielle) et un grand nombre de toxicités (analyse unifactorielle et multifactorielle) étaient identifiés, augmentant d'environ cinq mois la durée de ces complications. Keyes et al. ont retrouvé des données équivalentes, non pas sur la durée de la toxicité, mais sur leur fréquence : une augmentation de l'*International Prostate Score Symptom* (IPSS), prenant en compte le nombre d'effets et un grade plus élevé de toxicité aiguë s'est accompagné d'un taux plus grands de toxicités chroniques [18]. D'autres travaux ont également mis en évidence, comme notre étude (mais seulement en analyse unifactorielle), un taux de toxicité plus élevé à long terme si les symptômes urinaires initiaux (IPSS) étaient importants [1,11,14,16–18,22,29].

D'autres facteurs pronostiques déjà identifiés dans d'autres séries n'ont pas été reconnus comme tels dans notre étude. Certaines études ont montré une corrélation entre dose délivrée à la prostate et toxicité urinaire [18,37,40,42,47], d'autres ne l'ont pas retrouvé [8,11,16,18,22,29]. L'impact des données dosimétriques sur la durée de la toxicité urinaire est donc controversé, d'autant plus que les doses délivrées à l'urètre n'ont été corrélées avec la toxicité urinaire que dans une seule étude [37] mais pas dans les autres [1,28,47]. L'impact des données dosimétriques sur la durée de la toxicité urinaire semble en fait s'estomper avec le temps et plus influencer la toxicité aiguë que la toxicité tardive [42]. Le traitement anti-androgénique a été présenté comme facteur

pronostique, mais il y aurait en réalité un facteur confondant avec le volume prostatique [18]. L'effet protecteur du traitement anti-androgénique sur la toxicité urinaire tardive et sa durée serait en fait lié au volume prostatique plus faible comme analysé par Keyes et al. [18]. Le rôle du traitement anti-androgénique est donc très controversé et pourrait pour certains même être délétère [31].

L'étude de la toxicité digestive a montré qu'elles sont moins fréquentes n'ayant affecté que 40,3% des patients contre 83,5% pour les toxicités urinaires. Nous avons observé 19,9% de rectorragies et 23,3% de diarrhées. Aucune toxicité de grade 3 n'a été notée et seulement 3% des effets digestifs étaient de grade 2. La cinétique de la toxicité digestive différait de celle de la toxicité urinaire : le délai d'apparition était de 6,1 mois pour la toxicité digestive contre 1,6 mois pour la toxicité urinaire. En revanche, la durée de la toxicité digestive était équivalente : 12,3 mois de durée médiane contre 13,6 mois pour la toxicité urinaire. Merrick et al. ont recensé 21,4% de rectorragies (délai de suivi de 66,3 mois) [24], Stone et al., 24% (délai de suivi de 84 mois) [42], Gelblum et Potter 16% (délai de suivi de 36 mois) [10], ce qui confirme la faible incidence de la toxicité digestive. L'expérience française rapportée par Cosset et al., en 2007, montrait une toxicité digestive faible de la curiethérapie avec seulement 2% de rectorragies et 17% d'inconfort rectal [7]. Dans notre série, toute rectorragie notée lors de l'interrogatoire post-thérapeutique a été attribuée systématiquement à la curiethérapie. La fréquence des syndromes hémorroïdaires dans la population générale et la fréquente prescription des traitements anticoagulants peuvent en partie expliquer les 20% de rectorragies notées dans notre étude. La plupart des effets de la toxicité digestive ont lieu dans les deux premières années de suivi et sont de gravité mineure et le plus souvent réversibles. Deux facteurs pronostiques de longue durée de toxicité digestive ont été retrouvés en analyse unifactorielle et multifactorielle : un nombre d'effets supérieur ou égal à 2 et un âge inférieur à 65 ans avec dans les deux cas une augmentation de la durée de la toxicité d'environ dix mois. À notre connaissance, ces facteurs n'ont pas encore été reconnus comme influant la toxicité digestive. L'explication du facteur « patient jeune » comme pronostique d'une toxicité plus sévère reste délicate. Aucun facteur dosimétrique n'a montré de valeur pronostique liée à la toxicité digestive dans notre expérience. Kang et al. n'ont également pas trouvé de corrélation [15]. Toutefois, dans d'autres séries, quelques facteurs dosimétriques ont montré leur intérêt : V150 [48] et surtout la dose délivrée au rectum [35,38,42,51]. Une attention particulière doit être portée à l'implantation des aiguilles prostatiques postérieures. Certains auteurs ont même proposé une injection d'acide hyaluronique en avant de la paroi antérieure du rectum de manière à augmenter la distance entre la face postérieure de la prostate et la muqueuse rectale, en diminuant ainsi la dose délivrée au rectum [35,36]. Contrairement à la toxicité urinaire, les caractéristiques dosimétriques de l'implant semblent influencer plus constamment la toxicité digestive. D'autres facteurs de toxicité digestive ont été décrits : la consommation de tabac [25], la race caucasienne, un stade clinique élevé et l'addition d'une radiothérapie externe [15]. Le traitement anti-androgénique, comme pour la toxicité urinaire, semble ne pas influencer la toxicité digestive [25].

Dans notre série, 47,2% des patients ont souffert d'une toxicité sexuelle. Le plus souvent, la toxicité était de grade 1 ou 2 (58 sur les 86 effets observés, soit 67,4%), ce qui était compatible avec une activité sexuelle persistante. L'utilisation d'une aide pharmacologique (inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase) a en revanche été fréquente (58%). Le taux d'impuissance sexuelle, malgré une aide pharmacologique n'a été que de 10,2%. Dans d'autres séries, ce chiffre était en général plus haut, allant de 16% [34] à 40–50% [21,34,42]. Pour les séries les plus pessimistes, il est probable que les chiffres soient sous-estimés par l'absence de l'étude de l'effet des inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase qui seraient efficaces

dans 75% des cas [42]. Sans aide pharmacologique, le taux rapporté d'impuissance sexuelle induit par la curiethérapie correspond, en effet, dans notre étude à 35%. Comme pour la toxicité digestive, le délai d'apparition de la toxicité sexuelle est plus long que celui de la toxicité urinaire et s'élevait à 7,5 mois. Une fois installés, ces effets sont longs, voire irréversibles. Dans notre expérience, un patient nécessitant une aide pharmacologique devra l'utiliser de façon chronique et retrouvera rarement sa puissance sexuelle préthérapeutique (seulement 30,1% des patients ont guéri de leur toxicité sexuelle). Taira et al. ont également mis en évidence le caractère peu réversible de la toxicité sexuelle [45]. Trois facteurs pronostiques d'une longue durée de toxicité sexuelle ont été retrouvés en analyse unifactorielle (nombre de grains, grade de toxicité, volume prostatique) mais seul le grade de toxicité a montré son indépendance en analyse multifactorielle. La toxicité sexuelle était donc d'autant plus longue qu'elle était grave initialement. L'âge, l'utilisation d'une hormonothérapie néoadjuvante et la présence de troubles initiaux n'influaient pas la durée de la toxicité sexuelle dans cette étude. Les patients dont l'handicap sexuel ne s'est pas aggravé après la curiethérapie n'ont pas été considérés comme atteints d'une toxicité sexuelle. Les patients âgés, souffraient plus souvent que les patients plus jeunes d'un handicap sexuel préthérapeutique, le facteur âge n'a donc pu être clairement évalué. D'autres études ont identifié l'âge et les troubles sexuels initiaux (IIEF préthérapeutique) comme facteur influant la toxicité sexuelle [21,45]. En stratifiant sur l'utilisation d'un traitement anti-androgénique, il n'a pas été identifié de facteurs pronostiques dans le sous-groupe ayant reçu de l'hormonothérapie, probablement à cause du petit effectif que ce groupe représentait. En revanche, dans le sous-groupe n'ayant pas eu de traitement anti-androgénique, le grade sexuel ($p < 0,0001$) était à nouveau retrouvé comme facteur pronostique et le V150 peropérateur ($p = 0,02$) pour la première fois aussi. L'analyse multifactorielle n'a pu être réalisée en raison des petits effectifs étudiés. Au cours de l'implantation des grains, l'opérateur pourrait ainsi être attentif au V150 afin de diminuer la durée de la toxicité sexuelle. Cela reste à confirmer sur de plus grandes cohortes. D'autres facteurs influant la toxicité sexuelle ont été décrits mais n'ont pas été recherchés dans la présente étude : la dose délivrée au bulbe pénién, l'existence d'un diabète, d'une hypertension artérielle et le volume prostatique [21,42,45].

Le facteur limitant de cette étude est essentiellement liée au caractère rétrospectif et non planifié du choix des critères d'évaluation des toxicités. En effet, l'IPSS (toxicité urinaire), la classification du RTOG (toxicité digestive) et l'IIEF (toxicité sexuelle) n'ont pas été systématiquement utilisés comme recommandé par l'*American Brachytherapy Society* (ABS) [27]. Néanmoins, dans ce contexte, nous avons pu mettre en évidence l'importance de l'influence du nombre de toxicités initiales et leur grade sur leur durée. L'échelle de toxicité utilisée dans cette étude (CTCAE version 3.0) a d'ailleurs été utilisée dans une autre étude [38]. Actuellement d'autres scores ont été étudiés et semblent refléter au mieux la toxicité observée : le *Rectal Function Assessment Score* (R-FAS score) pour la toxicité digestive et l'échelle de qualité de vie *Quality of life questionnaire* (QLQ-C30) pour l'ensemble de la toxicité [25,48]. L'autre facteur limitant est le suivi médian qui n'est que de 26 mois ce qui ne permet pas, d'une part, de rendre compte de l'ensemble de la toxicité tardive, et, d'autre part, des récurrences biochimiques au long terme, mais ces dernières n'étaient pas le but de cette étude.

5. Conclusion

Notre analyse confirme la faible morbidité digestive et sexuelle du traitement par implants permanents d'iode 125 des cancers de prostate de faible risque ou de risque intermédiaire « low-tier ». La

toxicité urinaire est fréquente mais peu grave. La toxicité urinaire et la toxicité digestive sont le plus souvent réversibles, contrairement à la toxicité sexuelle. La toxicité sexuelle et la toxicité digestive sont d'apparition retardée par rapport à la toxicité urinaire. Des mesures de prévention de la toxicité urinaire sont nécessaires : un opérateur entraîné, une bonne hydratation, l'utilisation d'alphabloquants et une implantation préférentiellement périphérique des aiguilles. Pour la toxicité digestive, le respect d'une distance de sécurité entre rectum et prostate reste essentiel. Contrairement à la dosimétrie urétrale, il existe une forte corrélation entre les données dosimétriques rectales et la toxicité digestive. La prévention de la toxicité sexuelle passe par la prescription d'une aide pharmacologique, si le patient est demandeur et en l'absence de contre-indications cardiologiques.

Le point essentiel de cette étude reste la corrélation entre l'intensité (nombre et grade) de la toxicité initiale et sa longue durée, qu'elle soit urinaire, digestive ou sexuelle. Cela avait déjà été démontré pour la toxicité urinaire, mais non pas pour la toxicité digestive ou sexuelle.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Annexe 1. Grades de toxicité selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. (CTCAE V 3.0)* Toxicity grades according to CTCAE V 3.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Toxicité urinaire					
Pollakiurie nocturne	Augmentation de la fréquence des mictions nocturnes jusqu'à 2 mictions	> 2 mictions nocturnes mais pas toutes les heures	Au moins 1 miction par heure, sondage nécessaire	-	-
Urétrite	Asymptomatique (leucocyturie aseptique)	Dysurie, hématurie macroscopique	Nécessité de médicaments IV ^a , transfusion, irrigation vésicale	Menace vitale	Décès
Rétention aiguë d'urine	En postopératoire immédiat, pas de résidu significatif	Nécessité d'un sondage vésical, durée < 6 semaines	Intervention chirurgicale nécessaire	Menace vitale	Décès
Hématurie	Modérées, supplémentation en fer uniquement	Symptomatique, cautérisation indiquée	Transfusion, intervention endoscopique ou chirurgicale	Menace vitale	Décès
Infection urinaire	-	Intervention locale nécessaire ou antibiothérapie per os	Antibiothérapie IV nécessaire, intervention chirurgicale ou endoscopique	Menace vitale	Décès
Incontinence urinaire	Provoquée, pas de couches nécessaires	Spontanée, couches nécessaires	Altération de la qualité de vie, intervention nécessaire	Intervention chirurgicale nécessaire	-
Toxicité digestive					
Diarrhées	< 4 épisodes par jour	4 à 6 par jour, < 24 h d'hydratation IV	A partir de 7 par jour, > 24 h d'hydratation IV, altérant la qualité de vie	Choc hypovolémique	Décès
Rectorragies	Modérées, supplémentation en fer uniquement	Symptomatique, cautérisation indiquée	Transfusion, intervention endoscopique ou chirurgicale	Menace vitale	Décès
Douleur périnéale	Modérée, médication inutile	Médication nécessaire mais n'interférant pas avec la qualité de vie	Médication nécessaire interférant avec la qualité de vie	Non soulagée	-
Fistule périnéale	Asymptomatique	Symptomatique, altérant la qualité de vie, < 24 h d'hydratation IV	Symptomatique, altération sévère de la qualité de vie, > 24 h d'hydratation IV	Menace vitale	Décès
Incontinence anale	Utilisation occasionnelle de couches	Utilisation quotidienne de couches	Intervention chirurgicale nécessaire	Dérivation permanente nécessaire	Décès
Toxicité sexuelle					
Dysérection	Diminution de la fonction érectile, pas d'aide pharmacologique nécessaire	Diminution de la fonction érectile, aide pharmacologique nécessaire	Diminution de la fonction érectile, aide pharmacologique peu efficace, prothèse pénienne indiquée	-	-
Douleur à l'éjaculation	Modérée, médication inutile	Médication nécessaire mais n'interférant pas avec la qualité de vie	Médication nécessaire interférant avec la qualité de vie	Non soulagée	-
Hémospémie	Modérées, supplémentation en fer uniquement	Symptomatique, cautérisation indiquée	Transfusion, intervention endoscopique ou chirurgicale	Menace vitale	Décès

^a IV : intraveineux.

Références

- [1] Allen ZA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Kurko B, Anderson RL, et al. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:981–7.
- [2] Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–21.
- [3] Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125Iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154:1096–9.
- [4] Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol* 2007;82:46–9.
- [5] Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1085–92.
- [6] Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1042–8.
- [7] Cosset JM, Gomme S, Peiffert D, Guerif S, Labib A, Hannoun-Levi JM, et al. Analyse clinique et dosimétrique de 469 patients traités en France en 2005 par implantation prostatique de grains d'iode 125 IsoSeed Bebig: rapport pour le Comité économique des produits de santé (CEPS). *Cancer Radiother* 2007;11:206–13.
- [8] Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-term urinary sequelae following 125Iodine prostate brachytherapy. *J Urol* 2008;179:141–5, discussion 146.
- [9] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95:281–6.
- [10] Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119–24.
- [11] Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaumer R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:59–67.
- [12] Guedea F, Aguilo F, Polo A, Langley S, Laing R, Henderson A, et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;80:57–61.
- [13] Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, et al. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. *BJU Int* 2006;97:62–8.
- [14] Henderson A, Bott SR, Sooriakumaran P, Laing RW, Langley SE. Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. *BJU Int* 2004;93:890.
- [15] Kang SK, Chou RH, Dodge RK, Clough RW, Kang HS, Hahn CA, et al. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:99–103.
- [16] Kelly K, Swindell R, Routledge J, Burns M, Logue JP, Wylie JP. Prediction of urinary symptoms after 125Iodine prostate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:326–32.
- [17] Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, Liu M, Spadinger I, et al. Urinary Symptom Flare in 712 (125I) prostate brachytherapy patients: Long-Term Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1023–32.
- [18] Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1023–32.
- [19] Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:645–53.
- [20] Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:289–95.
- [21] Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetchik RL, Abel LJ, Lief JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:893–902.
- [22] Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:121–8.
- [23] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int* 2005;95:597–602.
- [24] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Hines AL, Allen Z. Late rectal function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:42–8.
- [25] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Murray BC, Allen Z, Galbreath RW. Influence of hormonal therapy on late rectal function after permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:68–74.
- [26] Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, et al. Brachytherapy in men aged <or=54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:324–8.
- [27] Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789–99.
- [28] Neill M, Studer G, Le L, McLean M, Yeung I, Pond G, et al. The nature and extent of urinary morbidity in relation to prostate brachytherapy urethral dosimetry. *Brachytherapy* 2007;6:173–9.
- [29] Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:136–43.
- [30] Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T. Serial changes of international prostate symptom score following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol* 2006;11:320–5.
- [31] Petit JH, Gluck C, Kiger 3rd WS, Laury Henry D, Karasiewicz C, Talcott JA, et al. Androgen deprivation-mediated cyoreduction before interstitial brachytherapy for prostate cancer does not abrogate the elevated risk of urinary morbidity associated with larger initial prostate volume. *Brachytherapy* 2007;6:267–71.
- [32] Pickles T, Keyes M, Morris WJ, and On behalf of the Prostate Outcomes and Provincial Prostate Brachytherapy Program. Brachytherapy or Conformal External Radiotherapy for Prostate Cancer: A Single-Institution Matched-Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 (sous presse, epub ahead of print): <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.081>.
- [33] Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179:520–24.
- [34] Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1235–42.
- [35] Prada PJ, Fernandez J, Martínez AA, de la Rua A, Gonzalez JM, Fernandez JM, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:95–102.
- [36] Prada PJ, Gonzalez H, Menendez C, Llana A, Fernandez J, Santamarta E, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2009;8:210–7.
- [37] Salem N, Simonian-Saue M, Rosello R, Alzieu C, Gravis G, Maraninchi D, et al. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiother Oncol* 2003;66:159–65.
- [38] Shah JN, Ennis RD. Rectal toxicity profile after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: use of a comprehensive toxicity scoring system and identification of rectal dosimetric toxicity predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:817–24.
- [39] Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:810–6.
- [40] Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC. What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, post-treatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* 2002;1:83–9.
- [41] Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41:427–33.
- [42] Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology* 2007;69:338–42.
- [43] Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125Iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:803–7.
- [44] Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, Stallings JW, Logan CW, Fraiser LP, et al. Transperineal 125Iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:565–70.
- [45] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:639–48.
- [46] Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998;160:1379–82.
- [47] Van Gellekom MP, Moerland MA, Van Vulpen M, Wijrdeman HK, Battermann JJ. Quality of life of patients after permanent prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:772–80.
- [48] Vordermark D, Noe M, Markert K, Wulf J, Muller G, Bratengeier K, et al. Prospective evaluation of quality of life after permanent prostate brachytherapy with I-125: importance of baseline symptoms and of prostate-V150. *Radiother Oncol* 2009;91:217–24.
- [49] Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:565–9.
- [50] Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449–53.
- [51] Waterman FM, Dicker AP. Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:342–53.

- [52] Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261–6.
- [53] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327–33.
- [54] Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, Shippy A, Chan H, Fridman D, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:65–70.