

LA CURIETHÉRAPIE PROSTATIQUE PAR IMPLANTS PERMANENTS D'IODE 125 : résultats après 10 ans d'expérience au CHU de Liège

J. HERMESSE (1), P. NICKERS (2), O. REUL (3), P. COUCKE (4)

RÉSUMÉ : La curiethérapie prostatique, par implantation permanente de grains radioactifs d'iode 125, offre aux patients atteints d'un cancer localisé de la prostate une alternative attractive au traitement chirurgical. La survie globale et la survie sans récurrence biochimique y sont superposables, mais le profil de toxicité est différent. La plus grande opportunité de préservation de la fonction érectile, la diminution du risque d'incontinence et l'hospitalisation de jour peuvent être intéressantes pour le patient optant pour la curiethérapie. Par contre, la présence d'un syndrome obstructif urinaire de départ devrait orienter préférentiellement vers un traitement chirurgical. Un patient doit pouvoir faire un choix éclairé entre ces différentes possibilités thérapeutiques moyennant une information transparente et complète. Dans cet exposé, nous relatons notre expérience en curiethérapie par implants permanents d'iode 125. La survie globale, la survie libre sans récurrence biochimique à long terme et la toxicité enregistrée sont similaires à celles décrites dans la littérature.

MOTS-CLÉS : Curiothérapie prostatique - Toxicité - Grains d'iode 125

PERMANENT IODINE-125 IMPLANTS BRACHYTHERAPY: RESULTS AFTER 10 YEARS OF EXPERIENCE IN LIÈGE UNIVERSITY HOSPITAL
Summary : Permanent implant iodine-125 brachytherapy is an attractive treatment option for men with localized prostate cancer and is an alternative approach to radical prostatectomy. Overall survival and biochemical relapse free survival are similar with both treatments but the toxicity is different. More potency preservation, less incontinence and one day hospitalisation are attractive for the patient with brachytherapy. On the other side, pre-existing obstructive or irritative urinary symptoms at baseline have to guide the patient to a surgical approach. A patient has to be able to select one of these two therapeutic opportunities through a complete transparent information. In this paper, we related our permanent implant iodine-125 brachytherapy experience. Overall survival, biochemical relapse free survival and registered toxicity are similar to those published in the literature.
Keywords : Prostate brachytherapy - Toxicity - Iodine-125 implants

INTRODUCTION

La curiethérapie prostatique par implantation permanente de grains radioactifs d'iode 125 est maintenant considérée comme un traitement validé pour les cancers de prostate localisés à «faible risque» évolutif. De grandes séries monocentriques (1-7) et multicentriques (8, 9) ont rapporté des résultats à long terme très encourageants. La survie globale et la survie sans récurrence biochimique sont superposables à celles décrites dans les séries chirurgicales (10).

En 1999, la Société Américaine de Brachy-thérapie (ABS) recommandait la curiethérapie prostatique par implantation de grains radioactifs comme monothérapie pour les cancers de prostate localisés à faible risque évolutif décrits par 3 critères : un stade T1-T2a (classification UICC 1997) avec un score de Gleason ≤ 6 et un taux d'antigène spécifique prostatique (PSA) < 10 ng/ml (11). En France, l'Association Fran-

çaise d'Urologie (AFU) et la Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO) ont élargi les indications de la brachythérapie de prostate à un groupe sélectionné de patients appartenant au groupe de risque intermédiaire. Ces patients présentent, soit un PSA entre 10 et 15 ng/ml, soit un score de Gleason 7 (3 + 4) associé à tous les autres critères de l'ABS. Dans ce sous-groupe favorable du groupe intermédiaire, on obtient généralement de bons résultats après la curiethérapie par implants permanents contrairement aux patients à haut risque d'évolution (14, 15). Depuis lors, il existe aujourd'hui un accord global, aux niveaux américain (11), européen (12) et français (13), pour considérer que la curiethérapie par implantation permanente de grains radioactifs peut être proposée à ces groupes de patients, pour autant qu'ils aient une espérance de vie > 10 ans, une absence de syndrome obstructif majeur ou d'antécédent de résection transurétrale prostatique et un volume prostatique ≤ 50 cc au moment de l'implantation. Le but de cette analyse rétrospective est de revoir les indications thérapeutiques, rapporter la survie globale et la survie libre sans récurrence biochimique des patients traités au CHU de Liège avec un recul de plus de 4 ans et d'analyser la qualité de vie de ces patients à court et long termes.

(1) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Professeur, Centre François Baclesse, Luxembourg.

(3) Docteur, Service d'Urologie, Clinique St Joseph, Liège.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La première implantation de grains d'iode 125 (IsoSeed IBT-Bebig) a été réalisée au CHU de Liège le 15/03/1999. Depuis cette date, 347 patients porteurs d'un cancer de la prostate ont été implantés dans notre institution hospitalière. Les 243 premiers patients traités entre mars 1999 et décembre 2005 constituent notre cohorte afin d'avoir un recul suffisant pour analyser les résultats. L'âge moyen des patients est de 67,0 +/- 7,7 ans et le suivi moyen est de 55,9 +/- 24,2 mois. Parmi les 243 patients retenus, 194 (79,8%) rencontrent exactement les critères de sélections imposés par l'ABS et 47 (19,3%) appartiennent au sous-groupe favorable des cancers prostatiques localisés à risque intermédiaire d'évolution décrit par AFU/SFRO. Parmi la cohorte de patients, 30 ont 60 ans ou moins et remplissent rigoureusement tous les critères définis par l'ABS. Ces patients sont particulièrement intéressés d'avoir plus de chance de préservation de leur fonction érectile et de reprendre leur activité professionnelle le plus tôt possible. Selon les recommandations de l'ABS, les patients avec un volume prostatique initial ou après réduction par hormonothérapie < 50-60 cc sont éligibles dans notre série, pour autant qu'ils ne présentent pas de syndrome obstructif urinaire majeur. Nos critères de sélection sont basés sur le score International Prostate Score Symptom (IPSS), le débit maximal, le débit moyen et le résidu pour une miction d'au moins 200 ml. Le tableau I décrit l'impact des caractéristiques sus-mentionnées sur la définition de l'importance d'un syndrome obstructif éventuel. Une obstruction caractérisée par au moins 2 scores défavorables a été retenue comme contre-indication à l'implantation des grains d'iode 125 dans la prostate.

Une technique en 2 temps, avec pré-planification sur images échographiques endo-rectales et implantation, a été réalisée chez les premiers patients. Par la suite, les patients ont bénéficié d'une planification en temps réel, permettant de mieux tenir compte des conditions opératoires du volume et de la forme géométrique de la prostate ainsi que de la position exacte de l'urètre et du rectum. Cette évolution technique a permis de réduire l'incidence de la toxicité urinaire et une résolution plus rapide des séquelles urétrales après traitement, comparativement à l'ancienne technique (16). Cent vingt-cinq mg de solumédrol sont administrés en intraveineux avant l'implantation de manière à diminuer l'œdème prostatique. De l'isogel

compacté avec de l'air est injecté dans la sonde urinaire mise en place de manière à obtenir une visualisation optimale de l'urètre tout au long de l'intervention. Des images ultrasons à 5 mm d'intervalles sont acquises et transférées via Dicom-RT, compatible dans le logiciel de planification Ipsid. Le traitement de planification inverse avec un programme d'optimisation intégré pour la curiethérapie prostatique peut rapidement faire l'acquisition d'images échographiques trans-rectales et réaliser une dosimétrie tenant compte de contraintes dose-volumes pré-établies pour la prostate et les tissus normaux voisins. Une optimisation manuelle est ensuite effectuée de manière à obtenir la meilleure couverture possible par l'isodose 144 Gy, en ne dépassant pas 130% de la dose prescrite à 20% de l'urètre et en gardant la dose prescrite à moins de 2 cc de la muqueuse rectale.

La toxicité urinaire est évaluée en période aiguë (endéans les 3 mois qui suivent l'intervention) et à long terme (avec un délai d'au moins 1 an par rapport à l'implantation) selon les critères «Common Toxicity Criteria» (CTC) (17). Sont décrites uniquement les détériorations de la fonction urinaire liées au traitement par rapport à la situation de départ. Les séquelles rectales sont également rapportées selon la classification CTC. En ce qui concerne la fonction érectile, 77 patients étaient impuissants avant l'implantation des grains radio-actifs. Sur les 166 patients restants, 16 nécessitaient déjà la prise d'inhibiteurs de 5-phosphodié-

TABEAU I. EVALUATION DE LA SUSPICION OBSTRUCTIVE À PARTIR DU SCORE IPSS, DU DÉBIT MAXIMAL, DU DÉBIT MOYEN ET DU RÉSIDU POST-MICTIONNEL POUR UN VOLUME URINÉ > 200CC

	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
Score IPSS	< 8	8 - 16	> 17
Débit maximal	> 15 ml/s	10 - 15 ml/s	< 10 ml/s
Débit moyen	> 10 ml/s	5 - 10 ml/s	< 5 ml/s
Résidu post-mictionnel	< 30 cc	30 - 60 cc	> 60 cc
Suspicion obstructive faible: au moins 3 scores favorables et aucun défavorable Suspicion obstructive modérée : 2 scores favorables et 2 scores intermédiaires Suspicion obstructive significative : à réévaluer sous alpha-bloquants Suspicion obstructive nette : au moins 2 scores défavorables			

rase avant la réalisation du traitement. Parmi les 30 patients d'âge ≤ 60 ans, tous avaient une vie sexuelle active; 16 d'entre eux étaient des indépendants dont la reprise d'activité professionnelle était impérieuse.

Les récidives biochimiques ont été rapportées selon les critères de la Société Américaine de Radiothérapie Oncologie (ASTRO) (3 augmentations successives du taux de PSA à partir du nadir) et selon la définition de Phoenix (nadir + 2 ng/ml). Une hormonothérapie de rattrapage n'a été délivrée qu'en cas d'apparition de métastases ou lorsque le taux de PSA était > 10 ng/ml.

RÉSULTATS

La survie globale des patients appartenant au groupe à bas risque est de 94,4% et de 83% pour ceux appartenant au groupe à risque intermédiaire. Le taux de récurrence biochimique est de 9,8% et 9,2% pour les bas risques et de 17% et 12,7% pour les risques intermédiaires, selon la définition de récurrence biochimique choisie, respectivement, selon l'ASTRO et selon Phoenix. Le taux de métastases sur base de scintigraphie et scanner en fenêtre osseuse ou résonance magnétique est de 4,6% pour les bas risques et de 4,8% pour les risques intermédiaires.

Un cystofix a dû être mis en place chez 8 patients suite à une rétention urinaire aiguë ou à une hématurie post-opératoire franche (toxicité de grade 1-2). Le retrait a pu se faire, dans la majorité des cas, après 2 semaines, sans engendrer de conséquences notables par la suite. Cent cinquante-neuf (65,4%) patients ont présenté des mictalgies peu invalidantes. Cent vingt-six (51,8%) patients ont eu une pollakiurie de grade 1 et 81 (33%) ont présenté des impériosités bien contrôlées. Chez 8 patients, les urgences mictionnelles étaient accompagnées d'un certain degré d'incontinence (toxicité de grade 2). Après la phase d'irritation aiguë, les symptômes urinaires se sont raréfiés moyennant la prise d'alpha-bloquants. Trois (1,2%) patients présentaient toujours des mictalgies invalidantes un an après l'implantation. Une pollakiurie de grade 1 est décrite chez 8 (4,5%) des patients malgré la prise d'alpha-bloquants. Quatre (1,6%) patients gardent d'importantes impériosités après un an.

Deux cent quatorze (88,2%) patients n'ont présenté aucun symptôme anorectal. Vingt-six (10,6%) se sont plaints d'un inconfort rectal qui s'est résolu de manière spontanée. Un saignement, ou l'émission de glaires (toxicité de grade

2), a été observé chez 3 patients (1,2%). Un cas de fistule prostatorectale (toxicité de grade 4) a été observé dans cette série à la suite d'un traitement par Argon et de biopsies intestestinales réalisées par un gastroentérologue, sans concertation avec le radiothérapeute concerné, chez un patient présentant au départ une rectite de grade 2.

Des 150 patients initialement puissants, 86 ont gardé une tonicité érectile naturelle satisfaisante et 46 ont dû avoir recours, avec succès, aux inhibiteurs de 5-phosphodiesterase. Le taux de préservation érectile est, dès lors, de 87,9%. Parmi les 16 patients qui avaient déjà recours aux inhibiteurs de 5-phosphodiesterase, 9 (56%) patients n'ont pas vu leur fonction érectile se dégrader. Si on considère le groupe de 30 patients âgés de 60 ans ou moins, le taux de préservation de la fonction érectile est davantage favorable avec un taux de 93%. Parmi ces patients âgés de 60 ans ou moins, la reprise de l'activité professionnelle a pu se faire, au moins à temps partiel, la première semaine et à temps plein dès la deuxième semaine après l'implantation chez les 16 jeunes travailleurs indépendants.

DISCUSSION

Le cancer de prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme en Europe. Le dépistage par dosage des taux de PSA total et libre a permis de diagnostiquer le cancer prostatique à un stade précoce alors que le patient est pauci- ou asymptomatique. La proportion de stades à faible risque d'évolution est plus importante qu'auparavant. Si l'espérance de vie du patient présentant un cancer à bas risque est de plus de 10 ans, un traitement est, dès lors, souhaitable. La similitude des taux de survie sans récurrence biochimique entre différents types de traitements, qu'il soit chirurgical ou radiothérapeutique, met en avant l'impact potentiel du traitement sur la qualité de vie du patient.

Dans notre série, le taux de récurrence biochimique après implantation de grains radioactifs dans la prostate varie entre 9,2% et 9,8% pour les bas risques selon la définition considérée. Il varie de 12,7% à 17% pour les risques intermédiaires. Ces résultats encourageants sont similaires à ceux obtenus dans des études monocentriques ayant un recul semblable (1-3). Récemment, plusieurs études multicentriques, regroupant plus de 1.800 patients avec un suivi moyen de plus de 8 ans, ont conforté les résultats unicentriques (8, 9). Ces résultats, y com-

pris les nôtres, sont strictement superposables aux résultats de séries chirurgicales (10).

Les patients âgés de plus de 70 ans, et ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, ont un risque chirurgical tel que la brachythérapie est préférée pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication relative à la technique. Néanmoins, l'implantation prostatique transpérinéale de grains radioactifs ne doit pas être exclusivement réservée à des patients de plus de 70 ans. Différentes études ont démontré que de jeunes patients âgés de 60 ans ou moins pouvaient espérer des taux de survie, sans récurrence biochimique, à 5 ans similaires à ceux de patients plus âgés (18, 19). La reprise plus précoce de l'activité professionnelle et le profil de toxicité tardive caractérisé par moins d'impuissance et d'incontinence peuvent être intéressants par rapport à la prostatectomie radicale (20). Un jeune patient optant pour la curiethérapie par implants permanents d'iode 125 doit toutefois être averti du faible risque de cancérisation à long terme lié à la radioactivité.

Le profil de toxicité tardive de la curiethérapie par implants permanents d'iode 125 semble intéressant avec, en moyenne, moins d'incontinence et d'impuissance sexuelle qu'après la chirurgie, mais avec davantage de symptômes irritatifs urinaires dans les suites immédiates de l'intervention. Deux dixièmes de pour cent des patients ont une légère incontinence liée à des impériosités mal contrôlées après un an. Quatre-vingt-sept pour cent et neuf dixièmes des patients initialement puissants préservent une tonicité érectile suffisante pour des rapports sexuels de qualité, moyennant ou non la prise d'inhibiteurs de 5-phosphodiesterase. Ces résultats sont encore plus favorables chez les patients âgés de 60 ans ou moins. La toxicité rectale est rarissime et peu importante grâce à la sélectivité balistique de la curiethérapie. La reprise de l'activité professionnelle a pu se faire dans un délai court après l'implantation chez les 16 jeunes patients indépendants.

Différentes études ont comparé l'impact de ces différentes possibilités de traitement sur la qualité de vie à court et à long termes. La plupart de ces études relevaient des problèmes de méthodologie. Récemment, une étude espagnole a étudié, de manière prospective mais non randomisée, l'impact des différents traitements pouvant être proposés pour un cancer prostatique à faible risque d'évolutivité sur la qualité de vie des patients (20). Des différences persistent après deux ans de suivi entre les 3 traitements étudiés (radiothérapie conforma-

tionnelle, curiethérapie par implants permanents d'iode 125 et prostatectomie radicale). La prostatectomie radicale a un effet négatif considérable sur la fonction érectile et la continence urinaire, tandis que la curiethérapie par implantation permanente a un effet modéré sur l'irritation urinaire.

CONCLUSION

La stratégie thérapeutique pour un cancer de la prostate à bas risque ou à risque intermédiaire favorable doit, non seulement tenir compte des antécédents du patient et des symptômes initiaux, mais aussi du risque et de la nature des toxicités potentielles ainsi que de l'impact du traitement sur la qualité de vie du patient. Un patient doit faire un choix éclairé entre ces différentes possibilités thérapeutiques, moyennant une information transparente et complète.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al.— 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**, 1261-1266.
2. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, 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.
3. Stone NN, Stock RG, Unger P.— Intermediate term biochemical free progression and local control following 125 iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005, **173**, 803-807.
4. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN.— Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, **64**, 810-816.
5. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al.— 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005, **173**, 1562-1566.
6. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, et al.— The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2006, **79**, 185-189.
7. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al.— 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, **67**, 57-64.
8. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, 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**, 327-333.
9. Guedea F, Aguilo F, Polo 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.

10. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al.— Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **58**, 25-33.
11. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al.— American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **44**, 789-799.
12. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al.— ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000, **57**, 315-321.
13. Recommendations 2007 en uro-oncologie, AFU, SFRO, GETUG, SFP. *Progrès en urologie*, 2007, **17**, 1017-1159.
14. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM.— Patient selection for prostate brachytherapy: More myth than fact. *Oncol (Williston Park)*, 2004, **18**, 445-457.
15. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al.— Permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined high-grade prostate cancer with a pre-treatment PSA < 20 ng/mL. *Am J Clin Oncol*, 2004, **27**, 611-615.
16. Zelefsky MJ, Yamada Y, Marion C, et al.— Improved conformality and decreased toxicity with intraoperative computer optimized transperineal ultrasound-guided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **55**, 956-963.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Publish Date : August 9, 2006.
18. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, et al.— Brachytherapy in men aged < or = 54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*, 2006, **98**, 324-328.
19. Peschel RE, Khan A, Colberg J, Wilson LD.— The effect of age on prostate implantation results. *Cancer J*, 2006, **12**, 305-308.
20. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. and Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer.— Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **72**, 421-432.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be