

Mise au point

La curiethérapie prostatique : réalités et perspectives

Prostate brachytherapy: current states and future prospects

P. Nickers *, J.M. Deneufbourg

Département de radiothérapie–oncologie, CHU de Liège, domaine universitaire du Sart-Tilman B 35, 4000 Liège, Belgique

Reçu le 14 février 2003 ; reçu en forme révisée le 15 avril 2003 ; accepté le 2 mai 2003

Résumé

L'article présente les spécificités, la place et les limites de la curiethérapie en radiothérapie prostatique. En protégeant au mieux la muqueuse rectale et la fonction érectile tout en préservant la continence urinaire, les techniques de curiethérapie par implants permanents d'I¹²⁵ ou de Pd¹⁰³ constituent des alternatives intéressantes à la chirurgie et la radiothérapie externe conformationnelle pour les tumeurs de pronostic favorable avec des taux de curabilité identiques. En surmontant les problèmes de mobilité de l'organe et de repositionnement, tout en autorisant des doses par fraction de l'ordre de 10 Gy (particulièrement utiles pour un α/β estimé à 1,5 Gy), les techniques par Ir¹⁹² permettent de compléter l'irradiation des tumeurs de pronostic moins favorable après une radiothérapie externe conformationnelle première. Des taux de contrôle biochimique encourageants de 80–90 % sont décrits dans les études de phase II déjà publiées. Par comparaison à la radiothérapie externe, l'hétérogénéité d'irradiation à l'intérieur du volume cible clinique accroît en principe les taux de stérilisation puisque pour une dose délivrée, une fraction substantielle de celui-ci reçoit une irradiation nettement plus élevée. Ainsi, 120–130 % de la dose prescrite sont délivrés à la zone périphérique, à l'origine de 70 % des tumeurs. À l'opposé, cette hétérogénéité induit un surdosage relatif de l'urètre, au prix d'un plus haut taux de toxicité en cas de syndrome obstructif ou de pathologie urétrale pré-existante. Une intégration judicieuse des diverses modalités de radiothérapie, dont la curiethérapie, devrait permettre d'affiner nos possibilités thérapeutiques dans le traitement des cancers prostatiques.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The paper presents the characteristics, the place and the limits of brachytherapy in prostate radiotherapy. While sparing the rectal wall, erectile function as well as urinary continence, I¹²⁵ and Pd¹⁰³ permanent implants represent interesting approaches for good prognosis tumours in comparison to surgery or conformal external beam radiotherapy with similar cure rates. Overcoming easily the problems of organ motion and patient positioning while allowing doses per fraction as high as 10 Gy, brachytherapy is an excellent boosting method in the treatment of intermediate or unfavourable prognosis tumours of which α/β is 1,5 Gy. Encouraging biological control rates of 80–90% have been published in phase II trials. Compared to external beam radiotherapy, the heterogeneity of irradiation inside the clinical target volume should increase the probability of cure as for a specific dose, a significant part will be overdosed. So far, 120–130% of the prescribed doses are delivered to the peripheral zone at the origin of 70% of tumours. On the opposite, this heterogeneity is inducing an overdosage of the urethral bed at the price of higher toxicity levels in situations of previous obstructive syndrome and urethral stenosis. A better integration of the therapeutic modalities available, brachytherapy included, should increase our curative possibilities in the radiation treatment of prostatic cancer.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Curiothérapie ; Cancer de prostate

Keywords: Brachytherapy; Prostate cancer

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Philippe.Nickers@skynet.be (P. Nickers).

1. Introduction

La curiethérapie est une des modalités proposées en radiothérapie prostatique pour compléter l'irradiation du volume cible anatomoclinique (CTV). Comme thérapie exclusive des adénocarcinomes de pronostic favorable, elle constitue une alternative à la chirurgie dans des indications sélectionnées et connaît un succès croissant en raison d'une moindre morbidité [27]. Le présent article a pour objectif de souligner les spécificités de la curiethérapie interstitielle prostatique, qui en font une approche hautement conformationnelle. Elle est au cancer de la prostate ce que la plésiocuriethérapie a été aux progrès thérapeutiques dans le cancer du col utérin. En effet, situées entre la vessie et le rectum, ces 2 zones anatomiques ne constituent pas en elles-mêmes des organes critiques, ce qui permet grâce aux rayonnements de faible énergie utilisés de créer des gradients de dose particulièrement élevés à l'intérieur du CTV tout en protégeant au maximum les organes critiques.

2. La radiothérapie externe

Les diverses modalités de radiothérapie externe prostatique moderne visent à délivrer des doses élevées de radiations, ce qui permet d'accroître le taux de contrôle local et l'intervalle libre de récurrence. De 72–80 Gy et plus sont généralement administrés [7,12,24,34] et l'analyse des résultats publiés dans la littérature suggère le caractère sigmoïdien de la relation dose effet, avec 75 Gy comme point d'inflexion [4,7,12]. Ainsi, pour les adénocarcinomes de pronostic intermédiaire, 80 Gy permettent d'atteindre des taux de contrôle biochimique de 80 %, tandis qu'un impact favorable sur la dissémination a été publié [24].

Par comparaison à la curiethérapie, la radiothérapie externe tridimensionnelle traite de manière plus homogène, ce qui évite tout surdosage de l'urètre inclus au centre du volume cible anatomoclinique, du moins à mi-prostate. Cependant les problèmes inhérents à la mobilité de la prostate et au positionnement du patient imposent une marge de 1,2 à 1,3 cm entre le volume cible prévisionnel (PTV) et le volume cible anatomoclinique, ce qui revient le plus souvent à traiter le tiers antérieur du rectum, lequel peut tolérer 72 Gy [29,33]. En pratique, ces marges sont rarement respectées en arrière. Les restreindre pour augmenter la dose jusqu'à 80–85 Gy expose à un risque majoré de « sous-dosage » du volume cible anatomoclinique et en particulier de la zone périphérique en contact avec le rectum et à l'origine de 70 % des tumeurs [32]. Une alternative consiste cependant à repositionner la zone traitée par rapport à l'axe du faisceau avant chaque séance pour éviter les « sous-dosages » du volume cible anatomoclinique. Ces procédures en expérimentation clinique n'intègrent de toutes manières pas les phénomènes de mobilité rectale au cours d'une même séance d'irradiation [9,23].

3. Spécificités de la curiethérapie prostatique

La curiethérapie interstitielle, qui consiste à traiter le volume cible anatomoclinique en plaçant en son sein des radioisotopes a les particularités suivantes :

- en traitant « de l'intérieur » par gradients de dose prononcés, elle permet de réduire de 4 à 5 fois les volumes irradiés des tissus sains avoisinants, tels la vessie ou le rectum en comparaison à la radiothérapie externe tridimensionnelle [8] ;
- les sources se déplaçant avec le volume cible anatomoclinique, les problèmes de mouvement de l'organe et de repositionnement sont inexistantes, ce qui permet de mieux tirer parti des gradients de dose étroits propres à la technique, en particulier à proximité du rectum ou de l'urètre ;
- l'hétérogénéité d'irradiation lui est propre. Ainsi, pour une dose prescrite donnée, 75 % du volume cible anatomoclinique peut recevoir 120 % de cette dose (Figs. 1a–e). En particulier, la région périphérique est visée (Fig. 1d). L'intégration des probabilités de stérilisation des différentes zones traitées à ces doses élevées par rapport à la dose prescrite suggère un avantage thérapeutique à la curiethérapie [11], ce qui se traduit en clinique par des premiers résultats de contrôle biochimique particulièrement élevés, allant jusqu'à 90 % pour les cancers de pronostic intermédiaire [16] ;
- un éventail de débits de dose allant du haut débit au débit ultra lent permet de répondre aux diverses situations cliniques. Ainsi, le haut débit de dose (> 12 Gy/h) utilisé pour un complément d'irradiation intensif de tumeurs de pronostic moins favorable tire profit d'un α/β particulièrement bas de 1,5 Gy, propre aux tumeurs prostatiques [4]. Il occasionne un rapport des α/β entre la tumeur et les organes critiques opposé aux situations radiobiologiques habituellement rencontrées et confère dans ce cas un bénéfice à l'utilisation de débits de dose plus élevés. À l'opposé, les tumeurs de pronostic favorable sont stérilisées par des traitements biologiquement moins agressifs utilisant des implants permanents d'iode 125 (I^{125}) ou de palladium 103 (Pd^{103}). Le débit ultra lent (< 0,4 Gy/h) protège mieux les organes critiques, avec des taux de toxicité tardive extrêmement faibles [1,26] ;
- l'imagerie médicale en pratique quotidienne est fondée sur l'échographie endorectale. À l'opposé de la tomodensitométrie, la définition de l'image est supérieure, pour un type d'appareillage mobile et peu coûteux. On repère aisément un lobe central bombant dans la vessie, une zone transitionnelle hypertrophiée refoulant l'urètre, une asymétrie de l'organe. Il en est de même des limites de l'apex. Une définition plus précise du volume cible au départ permettra de diminuer le volume cible prévisionnel. Le faible coût de ces appareillages d'échographie, par ailleurs facilement disponibles par comparaison à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en

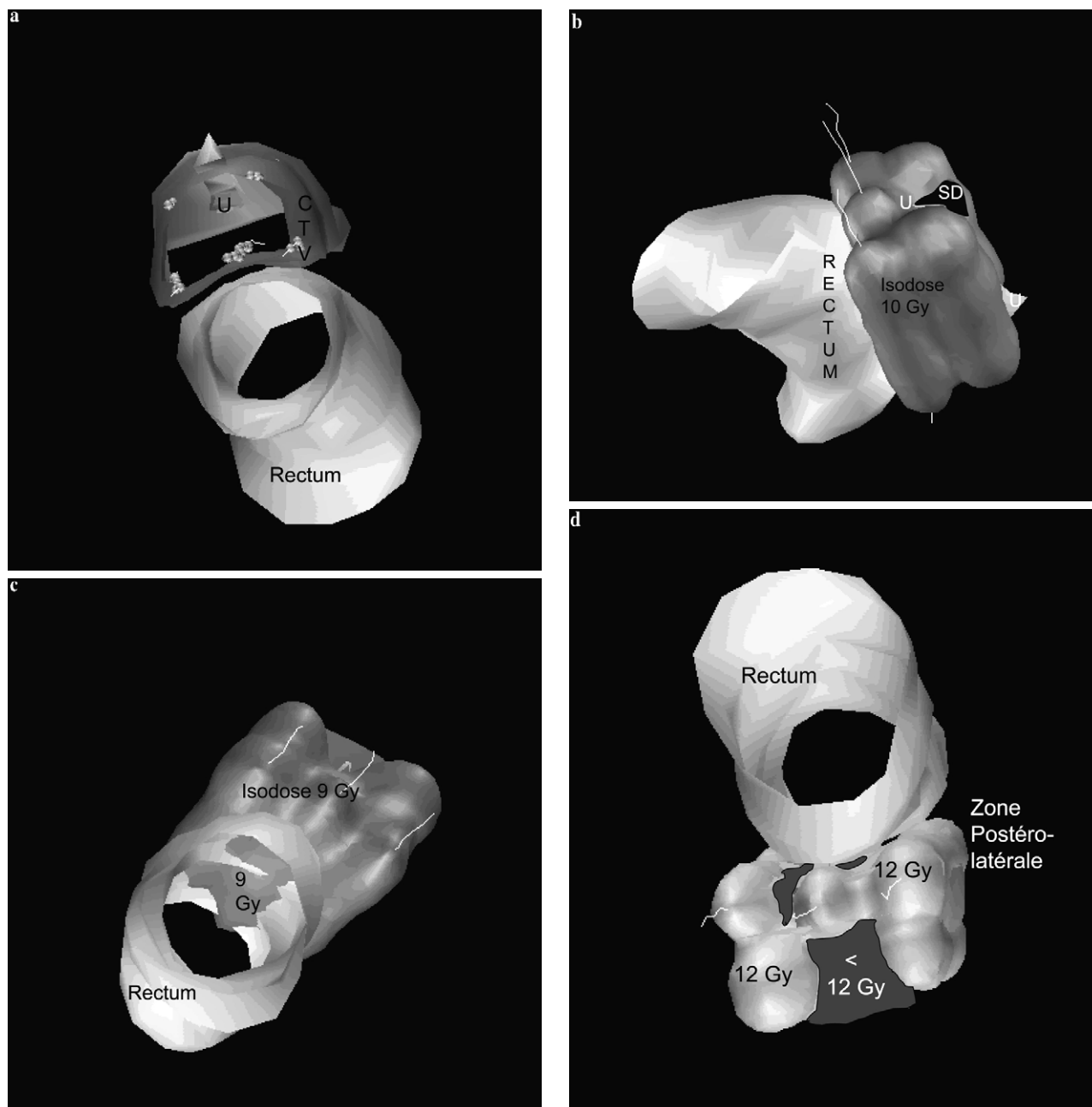


Fig. 1a. Vue craniale d'une implantation pour délivrer 10 Gy par ^{192}Ir en haut débit de dose à titre de surdosage à une RTE 3D de 60 Gy (série personnelle en utilisant la version 3,7 de *3D Theraplan Planning for HDR, PDR*). Cinq lignes sont agencées en un trapèze dans le volume cible anatomoclinique comprenant la prostate et la base des vésicules séminales, avec marge de sécurité de 5 mm. L'urètre (U) court entre les 2 lignes antérieures. Le rectum est considéré sur la hauteur de l'implant.

Fig. 1a. Cranial view of an implant delivering 10 Gy with ^{192}Ir in high dose rate as a boost after 60 Gy 3D external radiotherapy (personal data using the 3.7 version of "*3D Theraplan Planning for HDR, PDR*"). Five lines are arranged in a trapezoidal form in the CTV including the prostate and seminal vesicles with a security margin of 5mm. Urethra (U) is running between the 2 anterior lines. The rectum is considered on the whole length of the implant.

Fig. 1b. Vue latérale du même implant. L'isodose de prescription 10 Gy entoure le volume cible anatomoclinique, sauf au niveau de la région basale antérieure, où une zone de léger « sous-dosage » (SD) a été délibérément planifiée pour protéger le col vésical.

Fig. 1b. Lateral view of the same implant. The prescription isodose 10 Gy is surrounding the CTV at the exception of the anterior basal zone where a small underdosage has been planned to protect the bladder neck.

Fig. 1c. Vue craniale du même implant pour une dose prescrite de 10 Gy. L'isodose 9 Gy ne s'avance que de manière ponctuelle sur la muqueuse rectale.

Fig. 1c. Cranial view of the same implant for a prescribed dose of 10 Gy. The 9 Gy isodose is including partially the most anterior rectal mucosa.

Fig. 1d. Vue craniale du même implant. Pour la dose prescrite de 10 Gy, l'isodose 12 Gy entoure la majeure partie de la zone périphérique (zone postéro-latérale de la prostate).

Fig. 1d. Cranial view of the same implant. For a prescribed dose of 10 Gy, the isodose 12 Gy is including the major part of the peripheral zone (the posterolateral zone of the prostate).

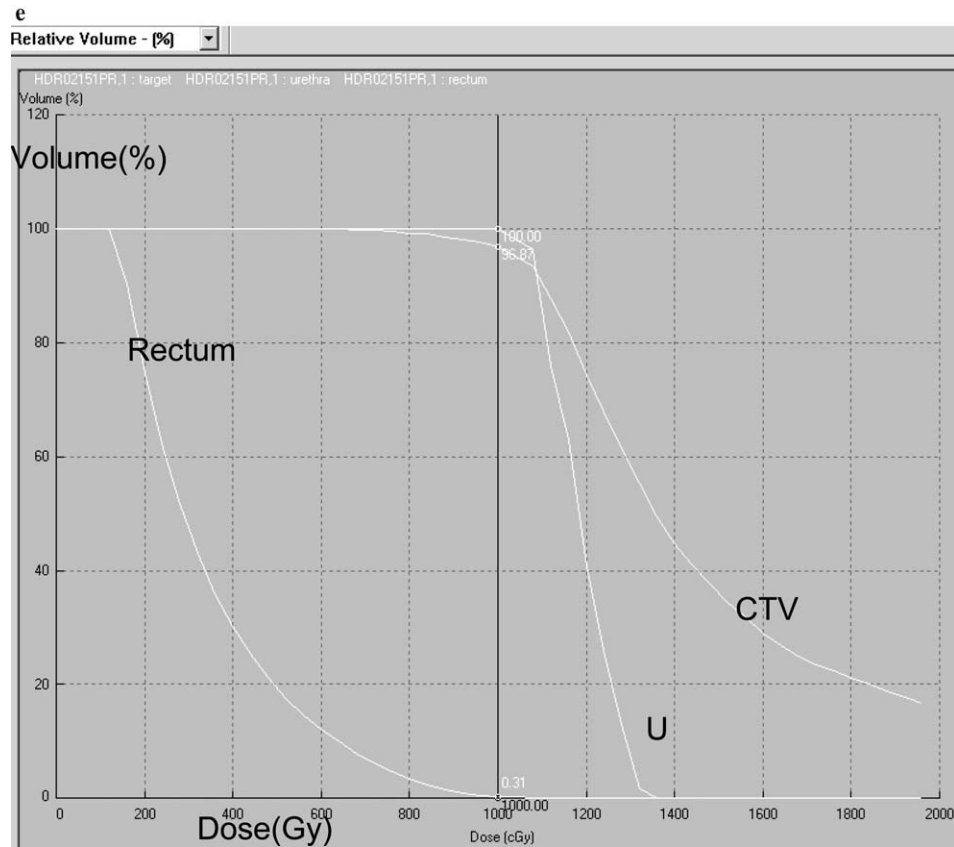


Fig. 1e. Relation dose volume du même implant. Soixante-quinze pour cent du volume cible anatomoclinique reçoit 120 % de la dose prescrite. Cinq pour cent seulement de l'urètre reçoit 130 % de la dose tandis que le rectum est amplement protégé.

Fig. 1e. Dose volume histogram of the same implant. Seventy five percent of the CTV is receiving 120% of the prescribed dose. Five percent only of the urethra is receiving 130% of the dose while the rectum is highly spared.

permet l'utilisation répétée pour des examens ou repérages préopératoires ou pour différents types de contrôle. Ainsi, une cartographie stéréotaxique extensive par biopsies peut servir à définir d'éventuelles zones où compléter l'irradiation, la prostate étant repositionnée de la même manière lors de la procédure d'implantation. Enfin, le placement des vecteurs de sources sous contrôle direct par échographie permet de reproduire des modèles de position idéale et de travailler suivant des modes d'implantation prédéfinis tels que dans l'esprit du système de Paris pour les techniques par Ir^{192} ou d'implanter les grains aux endroits précisément définis pour les techniques par implants permanents.

D'autres modalités prometteuses, telles la spectroscopie et l'IRM, deviennent utilisables en recherche clinique et méritent également toute l'attention.

Les différentes techniques permettent de répondre aux diverses situations cliniques et balistiques rencontrées :

- pour les tumeurs de pronostic favorable (concentration sérique de PSA ≤ 10 ng/mL et score de gleason ≤ 6 et $T \leq 2a$), nécessitant des doses nominales totales (NTD) relativement faibles de 72–74 Gy [4], les implants permanents d' I^{125} ou de Pd^{103} permettent de traiter la prostate avec un débordement capsulaire de 2–4 mm (Figs. 2a–b). La répartition de grains libres ou sertis

dans des fils chirurgicaux (ce qui diminue le risque de migration dans les semaines qui suivent) permet de moduler la dose d'une manière hautement conformationnelle, par un léger « sous-dosage » du col vésical dans la région basale antérieure, où la probabilité d'infiltration est faible, par des marges de sécurité plus larges dans les régions postérolatérales, où le risque d'extension extracapsulaire est le plus élevé [28], par une dose de 120 % à la majorité de la zone périphérique et par l'absence de points de surdosage urétraux excessifs (Fig. 2b). Cette technique peut être considérée comme une excellente alternative à la chirurgie ou à la radiothérapie externe tridimensionnelle chez les patients intéressés par un traitement court (l'hospitalisation de jour suffit amplement dans 90 % des cas si la technique est bien maîtrisée), soucieux de reprendre rapidement leur travail ou désireux de préserver au mieux leur fonction érectile [27]. Les volumes irradiés étant nettement plus faibles qu'après radiothérapie externe, les possibilités d'irradiation du pelvis pour un autre cancer survenant ultérieurement sont plus élevées. Les taux de guérison à plus de 12 ans sont supérieurs à 70 % [26] et donc identiques à ceux obtenus avec les thérapeutiques alternatives. En effet, les analyses de 2 séries américaines fondées sur des groupes appariés pour les facteurs pro-

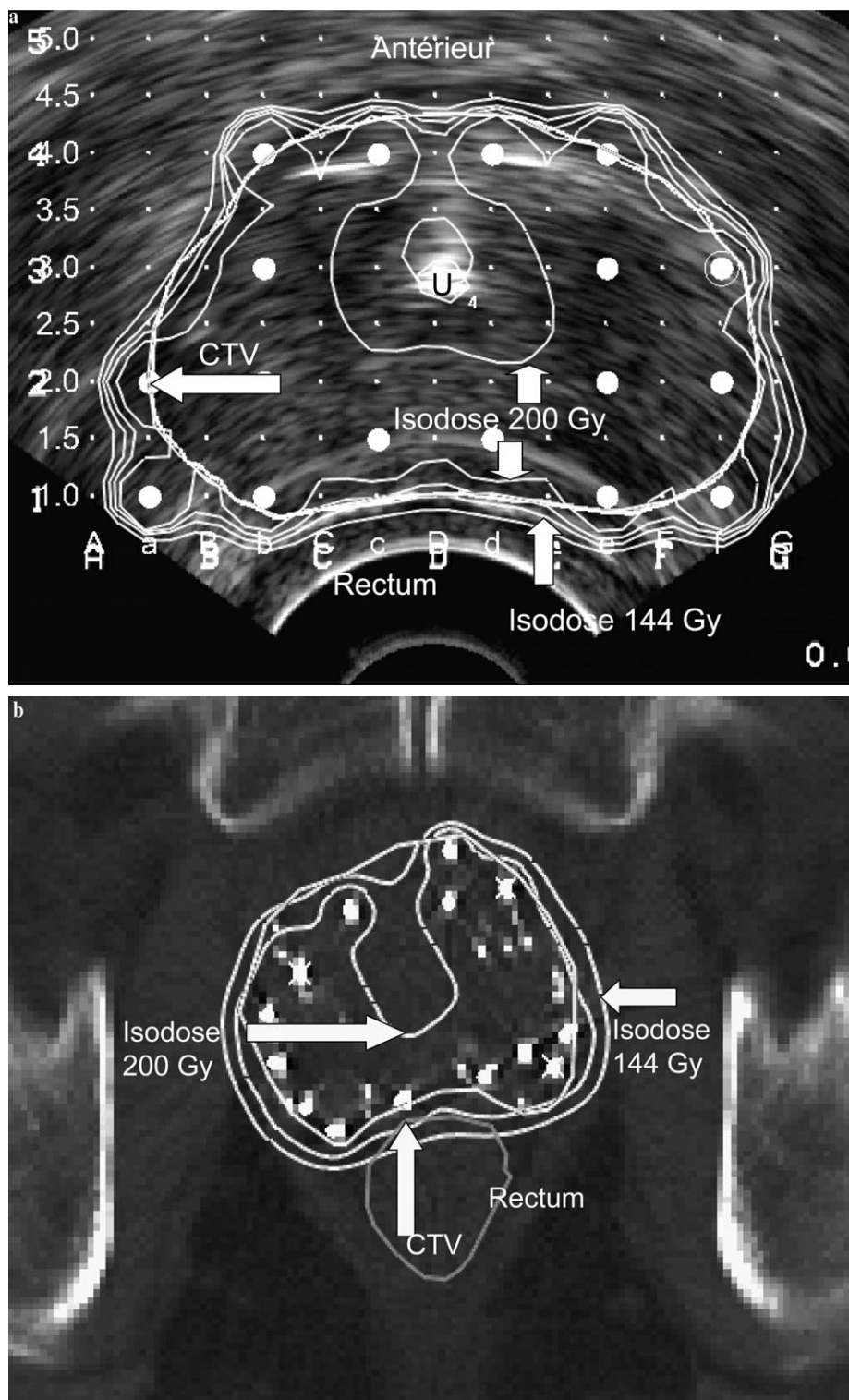


Fig. 2a. Coupe transverse d'un plan de traitement mené en cours d'implant (série personnelle). La dosimétrie peropératoire utilise la version Prowess 3D. Sur l'image par ultrasons, l'isodose de prescription 144 Gy entoure le volume cible anatomoclinique et déborde largement en postérolatéral.

Fig. 2a. Axial view of an "on line" treatment planning (personal data) using the Prowess 3D version. On the echographic image, the prescription isodose 144 Gy is surrounding the CTV with larger margins on the posterolateral border of the prostate.

Fig. 2b. Coupe transverse d'une dosimétrie sur CT Scan un mois après implantation d' ^{125}I pour une tumeur de pronostic favorable (série personnelle). L'isodose de prescription de 144 Gy entoure le volume cible anatomoclinique avec une légère rentrée planifiée en antérieur pour protéger l'urètre. Elle mord quelque peu sur la muqueuse rectale tandis que l'isodose 200 Gy cerne la majorité du volume cible anatomoclinique.

Fig. 2b. CT Scan axial view of a dosimetry performed 1 month after an implant of ^{125}I for a good prognosis tumour (personal data). The prescription isodose 144 Gy is surrounding the CTV with a small re-entrance anteriorly to protect the urethra. It overlaps slightly the rectal mucosa while the isodose 200 Gy is boosting the majority of the CTV.

nostiques principaux ont montré des taux de survie identiques à 5 ans [3,25] pour la chirurgie, la radiothérapie externe tridimensionnelle et la curiethérapie. Le taux de risque d'incontinence est inférieur à 1 % sans geste chirurgical antérieur, avec une conservation des érections dans 75–90 % des cas, en fonction de l'âge [1]. Ces chiffres avoisinent ou sont légèrement supérieurs à ceux obtenus après radiothérapie externe, mais ils sont nettement plus favorables qu'après chirurgie [27]. Parmi ces patients atteints de tumeur de pronostic favorable, une sélection des indications est cependant indispensable [2] car, à la différence de la chirurgie le plus souvent, la présence d'un syndrome de prostatisme significatif, une résection prostatique transurétrale préalable, ou toute pathologie urétrale sévère sont des contre-indications de principe, vu le risque de sténose urétrale ou de syndrome obstructif majeur ;

- pour les tumeurs de pronostic intermédiaire à défavorable (concentration sérique de PSA > 10 ng/mL et/ou score de gleason > 6 et/ou $T > 2a$), la curiethérapie par Ir^{192} , dont l'énergie du rayonnement est élevée (0,35 MeV) entraîne un débordement capsulaire d'au moins 0,5 cm. Elle permet d'autre part l'utilisation de débits de dose plus élevés (débit lent de 0,4 à 2 Gy/h et haut débit) [14,19] que les débits ultra lents utilisés en implants permanents d' I^{125} ou de Pd^{103} , bien que certains aient utilisé avec fruit les implants permanents à titre de *boost* [6,30–31]. En association à la radiothérapie externe, des équivalents biologiques de doses aussi élevés que 210–250 Gy_{1,5} sont atteints pour obtenir selon plusieurs auteurs des taux de contrôles biochimiques aussi élevés que 80–90 % à 5 ans pour les cancers de pronostic intermédiaire [5,16–20]. Par comparaison, une radiothérapie externe tridimensionnelle de 80 Gy en fractions de 2 Gy délivre 187 Gy_{1,5}. De bas ou de haut débit de dose, la curiethérapie requiert une ou plusieurs implantations et de toute manière 2–5 jours d'hospitalisation [14–19]. Dans un premier temps, le taux de toxicité urétrale sévère a été plus élevé qu'après radiothérapie externe et avoisinait les 6–8 % [14–19]. Une sélection parmi certains patients traités pour syndrome obstructif ou par chirurgie urétrale ainsi qu'une attention particulière à éviter des points de surdosage urétraux a permis de réduire ces taux à moins de 3 % [2,14,16–18]. En comparaison à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), la toxicité rectale reste particulièrement faible [14–19,34]. Enfin, cette technique pourrait selon nous être proposée avec un bas, voire un haut débit de dose, à titre de traitement exclusif des tumeurs de pronostic favorable, diminuant ainsi les coûts par comparaison aux implants permanents d' I^{125} ou de Pd^{103} [15,19] ;
- en cas de situation balistique plus complexe, telle une récurrence macroscopique dans une loge de prostatectomie radicale, la vessie s'insère derrière le pubis et rend plus difficile l'administration de doses supérieures à 65 Gy

par irradiation conformationnelle tridimensionnelle seule. Un arrangement personnalisé de grains d' I^{125} ou de Pd^{103} à titre de complément d'une radiothérapie parvient à éviter la base de la vessie tout en autorisant des doses élevées. Certains investiguent également la curiethérapie de haut débit de dose par Ir^{192} [21].

4. Limitations de la curiethérapie prostatique

La curiethérapie comporte cependant 3 principales limitations :

- la dose délivrée à l'urètre est de 1,18 à 1,5 fois supérieure à celle prescrite. Étant situé au centre du volume cible anatomoclinique à mi-hauteur de la prostate, cet organe reçoit la dose de base pour les techniques par Ir^{192} (1,18 fois la dose prescrite dans le système de Paris), voire plus quand il se rapproche des manchons de surdosage. De mêmes rapports sont observés pour les implants permanents. Dans un contexte de pathologie antérieure telle que sténose, résection endoscopique de prostate ou syndrome obstructif majeur, le taux de risque de complications de grade III peut alors s'élever à 6 %, voire plus [2,14,16–18]. De telles données ne sont pas rapportées après radiothérapie externe conformationnelle seule pour laquelle selon les normes de l'ICRU [10], la dose maximale à l'intérieur du volume cible anatomoclinique ne peut dépasser 107 % de la dose prescrite. Des études sont en cours pour établir une échelle de risques fondée sur des scores évaluant le degré de dysurie à l'anamnèse, les épreuves urodynamiques et le volume résiduel vésical après miction [6,31]. Ainsi le surdosage d'une zone transitionnelle massivement envahie devrait inciter à la plus haute prudence en cas de syndrome obstructif majeur. Une spectroscopie avec IRM ou tout type de cartographie localisant la masse tumorale à ce niveau, sans composant macroscopique important de la zone périphérique devrait dans un avenir proche amener à privilégier la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité exclusive puisqu'une protection rectale relative est alors permise à partir de 65–70 Gy sans hypothéquer les chances de contrôle local ;
- la haute sélectivité balistique de la curiethérapie rend son utilisation aléatoire comme modalité radiothérapique exclusive des tumeurs de pronostic moins favorable. Le risque d'extension extracapsulaire et périprostatique est en effet trop élevé, ce qui nécessite une association avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [3] ;
- en comparaison à la radiothérapie externe, le caractère invasif de la curiethérapie peut parfois en limiter les indications, par exemple en cas de problèmes hématologiques (coagulopathies), de troubles psychiatriques ou liés à l'âge.

5. Les voies de progrès

L'ajustement de la sélectivité balistique en fonction de la localisation tumorale et de son agressivité biologique [13] repose sur l'utilisation croissante de techniques d'imagerie de haute précision (IRM et spectroscopie, échographie tridimensionnelle...) et de cartographie tumorale [13]. Elle reposerait en outre sur une meilleure définition des zones biologiques à risque (anoxiques, à index de marquage élevé...) [13]. La curiethérapie, par ses propriétés balistiques et par les gradients abrupts de dose qu'elle peut créer, sera probablement une des méthodes les plus sélectives pour augmenter la dose dans les zones tumorales à risque à côté d'organes critiques, même en comparaison à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. De nouveaux concepts d'optimisation de la dose de type planning inverse en curiethérapie permettront probablement de répondre à ces aspirations. Par ailleurs, l'utilisation de nouveaux radioisotopes, actuellement en cours d'investigation, devrait contribuer à améliorer nos possibilités thérapeutiques tout en diminuant la lourdeur des procédures, la morbidité et les durées d'hospitalisation. Les derniers développements en radiobiologie, par exemple par l'utilisation des doses uniformes équivalentes, qui ne reposent plus seulement sur des concepts physiques mais également biologiques [22], devraient permettre de mieux préciser les probabilités de contrôle d'une combinaison thérapeutique particulière ou d'une innovation proposée. Enfin, ces propositions devraient faire l'objet d'études randomisées, par exemple dans le cadre de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) tandis que les combinaisons associant radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et curiethérapie de complément semblent d'ores et déjà les plus prometteuses. En effet, leurs propriétés respectives les rendent largement complémentaires.

Références

- [1] Blasko JC. Brachytherapy. *Urology* 2000;55:306–8.
- [2] Chauveinc L, Flam T, Servois V, N'Guyen D, Rosenwald JC. La curiethérapie prostatique : une alternative thérapeutique. *Revue de la littérature. Cancer Radiother* 2000;4:253–64.
- [3] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969–74.
- [4] Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1021–31.
- [5] Galalae R, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nurnberg N, et al. Long-Term Outcome by Risk Factors Using Conformal High Dose Rate (HDR) Boost for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(S):36–7.
- [6] Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:59–67.
- [7] Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823–32.
- [8] Hsu IJ, Pickett B, Shinohara K, Krieg R, Roach M, Phillips TH. Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:851–8.
- [9] Huang E, Dong L, Chandra A, Kuban DA, Rosen II, Evans A, et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:261–8.
- [10] International Commission on Radiation Units Measurements. Report 50: prescribing, recording and reporting photon beam therapy Washington DC. 1993.
- [11] King CR, DiPetrillo TA, Wazer DE. Optimal radiotherapy for prostate cancer: predictions for conventional external beam, IMRT and brachytherapy from radiobiologic models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:165–72.
- [12] Kramer NM, Hanlon AL, Horwitz EM, Pinover WH, Hanks GH. Biochemical failure rates in prostate cancer patients predicted to have biologically insignificant tumours treated with 3 dimensional conformal radiation therapies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:277–81.
- [13] Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:551–60.
- [14] Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzalez JA, Wallace M, Gustafson GS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont Phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:343–52.
- [15] Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high dose rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:61–9.
- [16] Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, et al. Dose escalation using conformal high dose rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:316–27.
- [17] Martinez AA, Yan D, Brabbins D, Lockman D, Wallace M, Edmundson G, et al. Dose escalation in prostate cancer: a comparison of RTOG chronic toxicities for patients treated in the adaptive external beam process with 3D-Conformal or IMRT vs external beam plus conformal HDR brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(S):318.
- [18] Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading ^{192}Ir prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:525–33.
- [19] Nickers P, Coppens L, Beauduin M, Darimont M, de Leval J, Deneufbourg JM. Feasibility study combining low dose rate ^{192}Ir brachytherapy and external beam radiotherapy aiming at delivering 80–85 Gy to prostatic adenocarcinoma. *Radioth Oncol* 2000;55:41–7.
- [20] Nickers P, Coppens L, Beauduin M, Sabatier J, Albert A, de Leval J, et al. PSA kinetics after external beam radiotherapy alone or combined with an Iridium brachytherapy boost to deliver 85 Gy to prostatic adenocarcinoma. *Strahlen Onkol* 2001;177:90–5.
- [21] Niehoff P, Loch T, Galalae R, Thiemann O, Nurnberg N, Kohr P, et al. HDR Brachytherapy treatment for local recurrence after radical prostatectomy: first results and experiences. *Radioth Oncol* 2000;55(S1):44–5.
- [22] Niemierko A. Reporting and analysing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103–10.
- [23] Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, Minst P, Husband JE, Leach MO, et al. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:525–33.
- [24] Pollack A, Zagars GK, Starckschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097–105.

- [25] Potters L, Kattan MW, Reddy CA, Klein EA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for Stage T1/T2 Prostate Cancer: Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or Permanent Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(S):9.
- [26] Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern Prostate Brachytherapy. *Cancer* 2000;89:135–41.
- [27] Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063–8.
- [28] Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, Klein EA. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:382–6.
- [29] Stroom JC, De Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905–19.
- [30] Sylvester J, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Goy B, Colburn O, Cavanagh W. Neo-adjuvant androgen ablation combined with external-beam radiation therapy and permanent interstitial brachytherapy boost in localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999;3:231–6.
- [31] Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radio-active seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998;160:1379–82.
- [32] Van de Voorde WM. Pathology of the prostate. Carcinoma of the prostate. *Innovations in management*. Springer-Verlag; 1996. p. 27–50.
- [33] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121–35.
- [34] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111–6.