

Conseil
d'Évaluation
des Technologies
de la Santé
du Québec

Rapport – Septembre 1999
(CETS 99-5 RF)

BRACHYTHÉRAPIE ET CANCER DE LA PROSTATE

Rapport présenté au

Ministre de la Recherche, de la Science
et de la Technologie du Québec



Conseil d'évaluation des
technologies de la santé
du Québec

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* peut être obtenu en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé
201, boulevard Crémazie est, Bureau 1.03
Montréal (Québec) H2M 1L2

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : cets@msss.gouv.qc.ca
Adresse Web : <http://www.msss.gouv.qc.ca/cets/>

Dépôt légal	-	Bibliothèque nationale du Québec, 1999
	-	Bibliothèque nationale du Canada
ISBN		2-550-34888-5

Comment citer ce document :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Brachythérapie et cancer de la prostate. (CETS 99-5 RF). Montréal: CETS, 1999, ix- 29 p.



LE MANDAT

Promouvoir et supporter l'évaluation des technologies de la santé, en diffuser les résultats et favoriser leur utilisation dans les décisions de tous les intervenants impliqués dans la diffusion de ces technologies.

Conseiller le ministre sur les questions concernant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé et, à cette fin, fournir des avis fondés sur l'évaluation de leur efficacité, sécurité, coût, leurs impacts sur le système de santé ainsi que leurs implications économiques, éthiques et sociales.

LES MEMBRES DU CONSEIL

Renaldo N. Battista, MD
Épidémiologiste

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Jean-Marie Moutquin, MD
Gynéco-obstétricien

Suzanne Nootens
Juriste

Guy Rocher
Sociologue

Le Conseil est normalement formé de douze membres et est donc en attente de nomination de six nouveaux membres par le Conseil des ministres du Gouvernement du Québec.

DIRECTEUR

Jean-Marie R. Lance

BRACHYTHÉRAPIE ET CANCER DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé important en Amérique du Nord, bien que des données récentes indiquent une tendance à la baisse. En effet, la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate s'améliore ainsi que les méthodes d'intervention comme l'observation sous surveillance de la tumeur, la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe. Toutefois, ces deux dernières thérapies entraînent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance.

C'est dans ce contexte que plusieurs cliniciens suggèrent de recourir à la brachythérapie ou thérapie interstitielle; elle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient.

Dans ce contexte et suite à une requête du Centre hospitalier universitaire de Québec, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS)* a décidé de produire ce rapport d'évaluation. Il a pour objectif de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et de les comparer à ceux des autres options existantes; il discute aussi brièvement des questions de coût et de rapport coût-efficacité; enfin, il conclut sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

En conclusion, la faiblesse des données disponibles fait qu'on ne peut démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants ou présente un meilleur rapport coût-efficacité. Toutefois, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviendraient beaucoup moins souvent avec la brachythérapie. Cette technologie reste donc « expérimentale » en attendant que des données rigoureuses confirment son efficacité, en particulier pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement.

En diffusant cet avis, le *CETS* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs concernés par cette problématique à différents niveaux du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

Renaldo N. Battista
Président

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé important tant au Québec qu'au Canada et aux États-Unis, bien que des données récentes indiquent une tendance à la baisse. Des chercheurs suggèrent que cette diminution pourrait s'expliquer par une meilleure prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate ou par une amélioration des méthodes de traitement. Pour les adénomes localisés à la prostate elle-même, on fait habituellement appel à l'observation sous surveillance, à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie externe. Toutefois, ces deux dernières thérapies entraînent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance.

C'est dans ce contexte que plusieurs cliniciens suggèrent de recourir à la brachythérapie ou thérapie interstitielle; elle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources radioactives (telles l'iode 125, le palladium 103 et l'iridium 192) implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient. Les implants, introduits localement, offrent l'avantage théorique de concentrer l'irradiation sur le tissu cible, diminuant ainsi la dispersion des rayons dans les tissus environnants, ce qui cause moins de dommages aux tissus non cancéreux.

La brachythérapie date des années 70, mais à cette époque, l'implantation des grains radioactifs se faisait à main libre, ce qui eut des répercussions négatives sur son efficacité et son adoption. Au milieu des années 80, elle reprit de la faveur en raison des percées dans le domaine des techniques d'imagerie (échographie transrectale et tomographie) et de l'amélioration des algorithmes pour le calcul de la dosimétrie. De plus, les nouvelles orientations dans la prestation

des services de santé favorisent davantage des techniques comme la brachythérapie qui minimise le recours à l'hospitalisation ou l'utilisation régulière de ressources de radiothérapie lourde. Enfin, pour les hommes de plus en plus nombreux, en raison de leur espérance de vie accrue, à être atteints du cancer de la prostate, la brachythérapie, qui est proposée pour le traitement des cancers de stade précoce, semble minimiser certains effets secondaires et améliorer la qualité de leur vie.

Le présent rapport a pour objectif de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et les comparer à ceux des autres options existantes ; il discute aussi brièvement des questions de coût et de rapport coût-efficacité; enfin, il conclut sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

Efficacité de la brachythérapie : les preuves

L'évaluation de l'efficacité est basée sur l'examen de 33 articles publiés entre 1972 et 1999, qui ont été d'abord classés selon la force de la preuve et selon la présence ou non d'informations sur les concentrations d'APS (antigène prostatique spécifique) avant et après le traitement. Aucune des études revues n'a été réalisée avec un devis d'essai clinique randomisé; trois seulement sont des études comparatives avec l'information appropriée sur l'APS et toutes les autres rapportent des séries de cas. De plus, il faut souligner que, dans ces études, les caractéristiques des patients et les définitions des résultats cliniques varient grandement.

La plupart des études emploient souvent aussi comme critère de succès clinique un certain type d'absence d'échec biologique, fondé sur les mesures biochimiques d'APS. Bien que ces indicateurs soient intéressants et faciles d'utilisation,

ils ne peuvent pas remplacer le principal résultat thérapeutique, à savoir l'état de progression de la maladie (non-récidive, présence de métastases ou décès causé par le cancer de la prostate).

En résumé, même si deux des trois études comparatives suggèrent que la brachythérapie pourrait avoir des résultats supérieurs à la prostatectomie radicale en termes de non-progression de l'APS à sept ans ou de survie sans récurrence, leurs faiblesses méthodologiques les rendent non concluantes. De plus, la troisième étude comparative ne trouve aucune différence significative pour les patients à faible risque, ce qui s'applique aussi pour la comparaison avec la radiothérapie externe. Les séries de niveau 5 indiquent que, si on retient comme critère l'absence d'échec biologique ou le taux de biopsie négative, la brachythérapie semble avoir une certaine efficacité. Toutefois, bien que ces résultats suggèrent que certains types de patients bien définis pourraient davantage bénéficier de cette technique, ils sont actuellement insuffisants pour se prononcer définitivement.

Effets secondaires de la brachythérapie

Les données sur les complications sont aussi affaiblies par un manque de comparabilité en raison du peu de détails sur les définitions des différentes complications. Toutefois, en se basant sur les rapports publiés, il apparaît que les effets secondaires de la brachythérapie sont en grande partie locaux et tendent à disparaître spontanément. Les séries de cas publiées semblent indiquer que les taux d'impuissance après traitement sont plus faibles chez les hommes traités par brachythérapie que chez les hommes traités chirurgicalement. Les taux d'incontinence rapportés ne sont pas plus élevés que ceux des hommes traités chirurgicalement et même plus faibles chez les patients ne présentant pas d'antécédents de résection transurétrale de la prostate.

Aspects économiques

On ne dispose d'aucune donnée canadienne ou québécoise sur la brachythérapie. Les rares données provenant des États-Unis semblent indiquer que des variations importantes dans le choix et la prise en charge des patients caractérisent toujours les centres de traitement. Quant aux ressources humaines ou financières employées pour la pratique de la brachythérapie, il n'existe que des données extrêmement limitées. Certaines analyses ou affirmations de centres de traitement incitent à appuyer l'argument que la brachythérapie présente un coût moyen moins élevé que celui de la radiothérapie externe ou de la prostatectomie radicale ou encore qu'elle pourrait libérer des ressources de radiothérapie externe pour d'autres usages. La prudence reste de mise cependant, compte tenu que ces données sont partielles ou même contraires; de plus, leur faible qualité fait qu'il est impossible de tirer des conclusions définitives sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie.

Conclusions

Sur la base des résultats des trois études comparatives et de l'ensemble des séries de cas publiées, il est impossible de démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants. En outre, on ne peut pas non plus exclure la possibilité que la brachythérapie soit moins efficace. Toutefois, selon ces études, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviennent beaucoup moins souvent avec la brachythérapie qu'avec l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie externe. Aucune donnée sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie n'a pu être repérée qui justifie l'affirmation des promoteurs de la brachythérapie, à savoir que cette forme de traitement présente un meilleur rapport coût-efficacité que la radiothérapie externe.

La brachythérapie n'est donc pas encore une méthode de traitement établie du cancer de la prostate. L'absence de preuves directes de son efficacité comparativement à celle de l'attente sous observation, de l'intervention chirurgicale ou de la radiothérapie externe place la brachythérapie dans la catégorie des thérapies expérimentales.

Il existe néanmoins un certain accord sur le fait que la brachythérapie peut se révéler plus avantageuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement. La brachythérapie pourrait également être employée avec succès comme renforcement à la radiothérapie externe

à la radiothérapie externe administrée à doses modérées pour des cancers localisés de stades avancés. On ne dispose cependant pas de résultats à long terme sur ces différentes utilisations de la brachythérapie et il faudra mener des essais comparatifs randomisés pour en confirmer l'utilité, établir son efficacité relative et délimiter le rôle précis que peut jouer la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

L'évaluation du rôle de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate requiert également une évaluation des milieux et des coûts qui y sont associés comparativement à la chirurgie et à la radiothérapie externe.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* par monsieur Matthew Hodge, MDCM, Ph.D. en épidémiologie, collaborateur du *Conseil*. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli. Il faut souligner également la contribution importante de monsieur Jean-Marie R. Lance, économiste et directeur du *Conseil*, dans la révision de ce document.

Le *Conseil* tient aussi à remercier vivement les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont contribué à améliorer la qualité de ce rapport :

Armen Garo Aprikian Urologue, professeur adjoint, Département d'urologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) ;

Véronique Benk Radiologiste, Département de radio-oncologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) ;

Fred Saad Urologue, Département d'urologie-oncologie, Centre hospitalier universitaire de Montréal, professeur agrégé de clinique, Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Québec) ;

Padraig Warde Radiologiste, Department of Radiation Oncology, GU Oncology Site Group Leader, Princess Margaret Hospital et professeur adjoint, Inter-Departmental Division of Oncology, University of Toronto, Toronto (Ontario).

Enfin, le *Conseil* exprime sa reconnaissance envers monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien, et monsieur Pierre Vincent, bibliothécaire, pour leur support bibliographique, et madame Maria-Edith Jacques, secrétaire, pour la mise en page finale du document.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
REMERCIEMENTS	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
INTRODUCTION	1
DESCRIPTION DE LA BRACHYTHÉRAPIE	2
ÉVOLUTION DES SYSTÈMES DE SANTÉ ET BRACHYTHÉRAPIE	2
EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE : LES PREUVES	3
DONNÉES SUR LES EFFETS SECONDAIRES DE LA BRACHYTHÉRAPIE	6
ORGANISATION DES SERVICES DE BRACHYTHÉRAPIE ET RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ	7
CONCLUSIONS	9
RÉFÉRENCES	25

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : RÉPARTITION DES ÉTUDES PUBLIÉES SUR LA BRACHYTHÉRAPIE SELON LE NIVEAU DE PREUVE	4
TABLEAU 2 : DONNÉES DÉTAILLÉES SUR L'EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE	11
TABLEAU 3 : DONNÉES SUR LES COMPLICATIONS DE LA BRACHYTHÉRAPIE	21

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème majeur pour la santé des hommes au Québec. Il prend de plus en plus d'importance en raison de l'allongement de leur espérance de vie et du recours accru aux tests de dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (APS) permettant le dépistage d'un cancer qui autrement n'aurait été détecté qu'à l'autopsie. Le dosage de l'APS, encouragé par les partisans d'un dépistage précoce, sert de plus en plus comme test de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes en santé. En août 1995, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS)* publiait un rapport d'évaluation des avantages, des effets sur la santé et des coûts du dépistage du cancer de la prostate et concluait que les gains sur le plan de la santé que pourrait apporter le dépistage de masse au moyen de l'APS chez la population masculine ne pouvaient au mieux qu'être incertains et, s'il y en avait, qu'ils étaient trop faibles pour justifier l'existence d'un tel programme de dépistage [10].

Ce rapport indiquait également que la mortalité normalisée selon l'âge et due au cancer de la prostate avait augmenté d'environ 1 % par année entre 1970 et 1990 et que l'incidence de ce cancer avait connu une hausse de 1,5 % par année de 1984 à 1990. Toutefois, la situation change : d'après une étude récente menée par des chercheurs québécois [31], de façon globale, les taux normalisés selon l'âge ont diminué, au Québec, de 23 % entre 1991 et 1997 (soit de 33,1 à 25,4 par 100 000 années-personnes) et, au Canada, de 9,6 % entre 1991 et 1996 (de 31,2 à 28,2). D'autres données canadiennes préliminaires pour l'année 1999 confirment cette tendance à la baisse [22], une situation qui s'apparente à celle observée aux États-Unis. Selon les chercheurs québécois, ce phénomène résulterait d'une meilleure prise en charge des patients atteints de can-

cer de la prostate ou de l'amélioration des méthodes de traitement. Comme la diminution des taux de mortalité s'est manifestée relativement peu de temps après l'instauration à large échelle du dépistage au moyen de l'APS, « il est peu probable que le dépistage puisse avoir contribué de façon importante, jusqu'à présent, à cette baisse [31] ».

Quatre-vingt-quinze pour cent des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes dont on peut classer l'aspect histologique selon le score de Gleason. Les scores de Gleason varient de 2 à 10, cette valeur augmentant à mesure que la différenciation des cellules tumorales diminue, et sont en corrélation avec la survie. La majorité des cancers de la prostate sont limités à la glande prostatique au moment du diagnostic. Le traitement du cancer de la prostate localisé fait habituellement appel à l'intervention chirurgicale (c.-à-d. prostatectomie radicale), à la radiothérapie externe ou à l'observation sous surveillance de la tumeur. L'intervention chirurgicale et la radiothérapie externe entraînent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance. C'est dans ce contexte que la brachythérapie, une forme particulière de radiothérapie, constitue une option thérapeutique intéressante.

Le rapport de 1995, qui souligne la rareté des essais cliniques randomisés comparant l'intervention chirurgicale à la radiothérapie, a étudié les taux de létalité et a conclu que la différence du taux de létalité entre le traitement chirurgical et le traitement non chirurgical était de moins de 1 % [10, 61]. Il serait particulièrement intéressant de faire une comparaison directe entre la brachythérapie et l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie. Néanmoins, en dépit de l'absence de telles études comparatives, il est possible de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et de les comparer à ceux des autres

options existantes. C'est l'objectif que poursuit ce bref rapport, qui discutera aussi des questions de coût et de rapport coût-efficacité et conclura sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

DESCRIPTION DE LA BRACHYTHÉRAPIE

La brachythérapie ou thérapie interstitielle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources radioactives implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient. Les implants, introduits localement, offrent l'avantage théorique de concentrer l'irradiation sur le tissu cible, diminuant ainsi la dispersion des rayons dans les tissus environnants, ce qui cause moins de dommages aux tissus non cancéreux. La technique permet donc de délivrer des doses plus élevées de radiations à la prostate que celles qu'on pourrait administrer par radiothérapie externe. On dispose maintenant, en plus des « grains » d'iode 125 (^{125}I ou I-125) utilisés à l'origine, d'autres isotopes tels que le palladium 103, l'iridium 192 et l'or 198. De plus, certains chercheurs ont publié les résultats d'études portant sur la brachythérapie complétée par la radiothérapie externe.

À l'origine, la technique de la brachythérapie faisait appel à des grains d'iode 125 implantés manuellement par voie rétropubienne, habituellement au moment de l'exérèse ganglionnaire pelvienne [63]. Au cours de cette intervention, le médecin « ensemait » littéralement la prostate en implantant manuellement le matériau radioactif dans la glande, sans pouvoir être guidé par une technique d'imagerie. On considérait initialement que cette technique originale à main libre constituait un immense progrès par rapport à la radiothérapie externe, mais la publication de séries de cas datant des années 70 faisait état de taux élevés de récurrence locale du cancer. Ce traitement, jamais adopté sur une grande échelle,

perdit de sa popularité au début des années 80 [42].

Au milieu des années 80, deux facteurs d'ordre technique ont ravivé l'intérêt à l'égard de la brachythérapie. Le premier touchait l'implantation de la source radioactive, qu'on améliorait en introduisant les grains dans la prostate à l'aide d'aiguilles guidées par échographie transrectale (ETR) [20]. Le fait de pouvoir obtenir de l'information en temps réel et en trois dimensions sur le volume de la prostate et la localisation de la tumeur augmente la probabilité que l'irradiation délivrée par ces substances se concentre au maximum sur l'endroit de la tumeur. Le deuxième facteur a été l'amélioration des algorithmes utilisés pour mesurer le volume de la prostate et planifier le traitement, dans le but de normaliser la dosimétrie des radiations et d'améliorer l'administration des doses projetées à l'emplacement désiré.

Les percées effectuées dans le domaine des techniques d'imagerie, en particulier l'échographie transrectale, et le fait de pouvoir recourir facilement à la tomodesitométrie ont non seulement eu un effet sur le plan technique mais ont relégué aux oubliettes les approches chirurgicales requises pour une implantation manuelle des sources radioactives. Puisque de nos jours la détermination des stades du cancer de la prostate se base de moins en moins sur l'exérèse chirurgicale, cette technique d'implantation à main libre exigerait que le malade subisse une intervention chirurgicale effractive pour simplement implanter les grains radioactifs. La tomodesitométrie, en plus d'être utilisée pour la stadification non chirurgicale du cancer, sert également à vérifier l'implantation des grains radioactifs.

ÉVOLUTION DES SYSTÈMES DE SANTÉ ET BRACHYTHÉRAPIE

La brachythérapie n'est donc pas tant une nouvelle technologie qu'une procédure technique

qui, lors de son introduction, a été peu utilisée en raison de sa faible efficacité. Le nouvel essor donné à cette méthode de traitement ne résulte pas de changements apportés à la technique elle-même, mais plutôt des percées effectuées dans les domaines auxiliaires de l'imagerie et de la planification du traitement. En outre, son retour à une position privilégiée est favorisé par les changements qui affectent en profondeur la prestation des soins de santé et les caractéristiques démographiques de la population.

La radiothérapie externe et la chirurgie de la prostate nécessitent toutes deux une infrastructure importante. Dans le cas de la radiothérapie externe, en plus de disposer de l'équipement lourd approprié, l'établissement hospitalier doit mettre en place une structure permettant de recevoir les patients sur une base quotidienne ou hebdomadaire, souvent pour une période s'étalant sur des semaines ou des mois. On note que la littérature médicale en langue anglaise sur la brachythérapie provient surtout des centres américains. Un grand nombre d'auteurs font état du nombre nettement réduit de visites à l'hôpital associé à la brachythérapie comparativement à la radiothérapie externe. Une fois qu'on a implanté les grains radioactifs aux patients, aucune infrastructure médicale spécifique n'est requise puisque ces derniers n'ont pas besoin de venir à l'hôpital quotidiennement ou hebdomadairement pour un traitement de radiothérapie externe. La littérature à cet effet regorge d'affirmations vagues non vérifiées sur le bon rapport coût-efficacité de la brachythérapie.

Le facteur démographique exerce une influence par l'accroissement rapide du nombre d'hommes plus âgés et par le diagnostic plus fréquent du cancer de la prostate dans cette population sur la base du dosage sérique de l'APS. Par exemple, depuis 1990, le nombre de tests d'APS a décuplé au Québec. Cette situation, particulièrement lorsque le test est utilisé chez les hommes asymptomatiques, risque de faire glisser la répara-

tion des stades du cancer de la prostate vers des stades moins évolués, ce qui alimentera la demande pour le traitement de cancers de stades précoces.

Il est particulièrement important, chez cette population composée essentiellement d'hommes en bonne santé, de recourir à des traitements moins effractifs ne nécessitant que quelques visites chez le médecin ou à l'hôpital. Ces types de traitement permettent aux hommes de continuer à travailler et à vivre normalement en étant médicalisés de façon minimale. Cette approche permet aux systèmes de soins de santé de fournir des soins présentant un meilleur rapport coût-efficacité. En outre, ces hommes essentiellement en bonne santé sont vraisemblablement peu enclins à accepter des traitements provoquant des effets secondaires importants. Par conséquent, la brachythérapie suscite de nouveau l'intérêt, en partie pour des raisons d'ordre technique, mais plus important encore, pour des raisons moins reliées à son efficacité qu'aux établissements de soins y ayant recours et à la population de patients en bénéficiant.

EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE : LES PREUVES

Bien que les études sur la brachythérapie soient de plus en plus abondantes, elles se distinguent par une importante variation des critères d'admissibilité des patients, de la définition des résultats et de la période de suivi. Même si on a parlé de la brachythérapie pour la première fois en 1913 [34], la première série importante de cas n'a paru qu'en 1972. Trente-trois articles publiés entre 1972 et 1999 ont été passés en revue pour ce projet. Ils ont été repérés essentiellement à l'aide de la banque Medline et des bibliographies des articles identifiés. Dans le but d'évaluer la littérature non seulement sur le plan de la quantité, mais aussi de la qualité, nous présentons au tableau 1 une typologie des niveaux de preuve et

Tableau 1 : Répartition des études publiées sur la brachythérapie selon le niveau de preuve

Force de la preuve	Description de l'étude	Nombre d'études repérées
Élevée – Niveau 1	ECR avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	0
Niveau 2	ECR sans information sur les concentrations d'APS	0
Niveau 3	Étude comparative avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	3
Niveau 4	Étude comparative sans information sur les concentrations d'APS	0
Niveau 5	Série de cas avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	17
Faible – Niveau 6	Série de cas sans information sur les concentrations d'APS	13

ECR = essai comparatif randomisé

le nombre d'articles se classant dans chaque catégorie.

L'importance de l'information sur l'APS dans la classification reflète le nombre croissant d'études valables démontrant que les concentrations d'APS avant et après le traitement sont le plus important facteur de prédiction du résultat clinique. En se fondant sur cette prémisse, des chercheurs ont publié deux revues, d'abord en 1997 [53] et puis une mise à jour de ce premier article en 1998 [54], en limitant les études retenues à celles qui présentaient les concentrations d'APS avant et après le traitement. Pour la revue effectuée en 1998, ils n'ont trouvé que huit articles répondant à ces critères; dans quatre études, on avait utilisé seulement la brachythérapie et dans les quatre autres, des traitements combinant la brachythérapie et la radiothérapie externe. Ils ont noté, pour la revue de 1997, que seulement cinq des trente articles sur la brachythérapie répondaient à ces critères. Bien que ces articles constituent les meilleures données existantes, ils n'obtiennent que la cote de niveau 5. Notre propre revue des études tient compte d'articles plus récents et applique des critères de sélection moins stricts.

On n'a trouvé aucune étude randomisée comparant la brachythérapie à d'autres traitements. La littérature de langue anglaise porte presque exclusivement sur des séries de cas présentant des données de niveau 5 et 6. La recherche des résumés d'articles pertinents en d'autres langues effectuée dans la banque de données Medline n'a pas permis de trouver d'études de niveau 1 ou 2 et a permis de relever trois études de niveau 3. L'une d'entre elles compare une série de patients de l'État de Washington traités par brachythérapie à une série de patients de Baltimore traités par intervention chirurgicale [36]. Les auteurs de l'article, qui sont à Baltimore, ont noté qu'une définition de l'échec biologique comme étant une concentration d'APS supérieure à 0,5 ng/mL était la plus compatible avec celle utilisée chez la série de patients traités par intervention chirurgicale. Si on retient cette définition, cette étude comparative, basée sur un devis relativement peu rigoureux de séries appariées et dont les méthodes d'appariement étaient insuffisamment décrites, faisait état, sur une période de sept ans, d'une absence d'élévation du taux d'APS chez 79 % des patients traités par brachythérapie comparativement à 97,8 % chez les hommes traités par intervention chirurgicale [36].

Dans la seconde étude comparative de nature rétrospective [43], des patients ayant subi une prostatectomie rétropubienne radicale (effectuée par le même chirurgien) ont été appariés suivant la similarité de leurs caractéristiques clinicopathologiques avant traitement à des patients traités uniquement par brachythérapie à l'iode 125 pour un cancer de la prostate localisé (données tirées d'une autre série [42]). L'échantillon de patients opérés a été choisi dans un sous-groupe d'hommes dont la ponction-biopsie préopératoire indiquait un score de Gleason égal ou inférieur à 6, pour lesquels on connaissait la concentration sérique préopératoire de l'antigène prostatique spécifique (APS) et dont la lésion cancéreuse présentait un stade clinique T1 ou T2 selon la classification TNM (tumeurs, nodules, métastases).

Afin d'éviter d'obtenir par chance un résultat extrême pour un seul échantillon aléatoire, les auteurs ont évalué la survie sans récurrence à sept ans pour cinq échantillons aléatoires de patients tirés de la population étudiée et générés informatiquement. La survie moyenne sans récurrence à sept ans était de 84 % (intervalle de confiance à 95 % : 78–89 %) pour la série de patients ayant subi une prostatectomie radicale, comparativement à 79 % (intervalle de confiance non disponible) pour la série de patients traités par brachythérapie à l'iode 125. Toutefois, les auteurs ont souligné que, avec ce type de devis, on ne pouvait tirer aucune conclusion définitive sur l'efficacité relative d'une méthode de traitement par rapport à l'autre et que « les comparaisons sont rendues confuses par des différences résiduelles dans les caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs entre les groupes et par des paramètres différents pour déterminer les résultats cliniques des traitements [43] ».

La troisième étude comparative de niveau 3 rapporte une comparaison de trois groupes de patients traités par chirurgie, radiothérapie externe ou brachythérapie [13]. On ne notait aucune dif-

férence statistiquement significative quant au risque relatif d'échec biologique chez les patients présentant un faible risque (lésions cancéreuses T1c/T2a, score de Gleason < 7 et APS ≤ 10 ng/mL). Les hommes présentant un risque moyen (lésions T2b, score de Gleason = 7 et APS > 10 et ≤ 20 ng/mL) ou élevé (lésions T2c ou score de Gleason > 7 ou PSA > 20 ng/mL) étaient exposés à un risque relatif d'échec biologique trois fois plus élevé, significatif sur le plan statistique, s'ils étaient traités par brachythérapie plutôt que par chirurgie ou radiothérapie externe [13].

En outre, selon une présentation à la réunion d'octobre 1998 de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, il n'existerait aucune différence sur le plan de la récurrence du cancer à cinq ans entre une série de patients traités par brachythérapie et une série de patients traités par radiothérapie externe [16].

Le tableau 2, intitulé « Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie » et présenté à la fin de ce rapport, expose en détail les données cotées selon la force de la preuve. Il est difficile d'évaluer ces études en raison de la variation importante des caractéristiques des patients et des indicateurs de résultats. Même dans les études, relativement peu nombreuses, qui présentent de l'information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement, la définition des critères de résultat clinique varie grandement.

La majorité des études récentes rapportent comme principal critère de résultat un certain type d'absence d'échec clinique ou biologique; toutefois, les définitions d'échec biologique comprennent des concentrations sériques d'APS supérieures à différentes valeurs limites, deux ou trois augmentations consécutives des concentrations d'APS et différentes combinaisons de ces définitions. On justifie le recours à ces mesures biochimiques en partie par la faible mortalité chez ces hommes, c'est-à-dire que les décès sont

trop peu nombreux pour pouvoir tirer des conclusions et faire des comparaisons avec des séries de patients traités par chirurgie ou radiothérapie externe. En outre, les résultats de la biopsie ont servi à classer les patients selon la réussite ou l'échec du traitement [35,38].

En s'appuyant sur les données de niveau 5, on a noté que l'absence d'échec biologique, bien qu'elle soit définie à des termes allant de un à sept ans, variait de 74-98 % chez les hommes présentant un APS faible avant le traitement à 33-80 % chez les hommes présentant un APS élevé avant le traitement. À un an, les taux de biopsie négative se situaient entre 55 et 80 %. Il est possible que les taux de biopsie négative augmentent avec le temps et un suivi sur une plus longue période amorcé à l'époque pré-APS indique que chez presque 97 % des patients atteints d'un cancer peu évolué (A2) le résultat d'une biopsie à deux ans est négatif. Toutefois, ce pourcentage ne doit pas être interprété comme étant équivalent au taux de guérison.

Il faut prendre soin de ne pas surestimer la portée des données mentionnées dans les études présentées au tableau 2. Dans plusieurs cas, les centres de brachythérapie ont publié des articles reprenant en partie des patients de cohortes ayant déjà fait l'objet de publications. En outre, il est peu probable que les centres ayant adopté cette méthode de traitement depuis peu obtiennent d'aussi bons résultats cliniques que les centres la pratiquant depuis longtemps. Bien que les séries de cas soient importantes pour évaluer l'évolution de cette technique, l'absence d'études comparatives et de détails sur la sélection des patients de ces séries, associée à la variation des définitions des critères de résultats, diminue la valeur de ces données comme moyen d'évaluation de l'efficacité de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate. En ce qui a trait aux critères de résultats, il est important de souligner que les indicateurs fondés sur le dosage de l'APS ne peuvent pas remplacer le prin-

cipal résultat thérapeutique, à savoir l'état de progression de la maladie, tel que la présence de métastases et le décès causé par le cancer de la prostate.

En somme, les données sur l'efficacité de la brachythérapie sont généralement de piètre qualité. Considérées ensemble, les séries de cas de niveau 5 et 6 semblent indiquer que les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé, bien différencié et de stade précoce, et dont la concentration d'APS avant le traitement est faible présentent le meilleur résultat clinique, lequel est défini comme l'absence d'échec biologique. Des cliniciens et des chercheurs se servent de ces résultats pour suggérer que les hommes présentant ces caractéristiques constituent les meilleurs candidats à l'implantation permanente de grains radioactifs [13, 18, 37, 41]. Toutefois, les preuves sont insuffisantes pour tirer des conclusions solides sur l'efficacité relative de la brachythérapie comparativement aux autres méthodes de traitement. On dispose également de trop peu de données permettant de comparer la brachythérapie à l'attente sous observation.

DONNÉES SUR LES EFFETS SECONDAIRES DE LA BRACHYTHÉRAPIE

Éludant la question de l'efficacité, les partisans de la brachythérapie ont surtout retenu parmi leurs meilleurs arguments en sa faveur son rôle dans la diminution de la morbidité. Malgré le fait que les chercheurs s'entendent peu sur la définition d'une impuissance ou d'une incontinence significative, cet argument est important puisque les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé, bien différencié et de stade précoce sont des personnes fonctionnant bien sur ces plans avant le traitement. Encore une fois, ces données sur les complications sont affaiblies par un manque de comparabilité en raison du peu de détails sur les définitions des différentes complications.

En comparaison, le rapport de 1995 du CETS indiquait que le risque d'incontinence urinaire grave prolongée associé à la prostatectomie radicale était de 2 %, que le risque d'impuissance chez les hommes non impuissants avant l'intervention se situait à 57 % et que le taux de mortalité peropératoire était de 1/300 [10]. On peut s'attendre à ce que les complications associées à la prostatectomie radicale diminuent puisque sa pratique est plus fréquente et le recours plus répandu à la technique chirurgicale de préservation des nerfs devrait réduire les taux d'impuissance. Toutefois, selon les résultats d'une étude récente, l'amélioration de la fonction sexuelle postopératoire serait moins importante que ne le laissent supposer des données antérieures, et l'avantage apporté par la préservation des nerfs pourrait résulter du choix des patients plutôt que de la technique elle-même [52]. Une autre étude évaluant la qualité de vie reliée à l'état de santé de patients atteints d'un cancer de la prostate traités par radiothérapie externe a révélé que de 50 à 70 % des hommes devenaient impuissants à la suite du traitement et que des dommages prolongés causés à l'intestin et entraînant des défécations impérieuses ou des diarrhées ne sont pas rares [28].

On trouvera le tableau 3, intitulé « Données sur les complications de la brachythérapie », à la fin de ce rapport; il présente les détails nécessaires sur les complications rapportées dans les différentes études.

Dans toutes les séries de patients traités par brachythérapie faisant état de taux d'impuissance, on note que ces taux sont tous de beaucoup inférieurs à 57 %. Ces séries ne contenaient pas toutes des données sur les complications, mais dans celles dont c'était le cas, les taux d'impuissance rapportés variaient entre 0 et 34 %. La majorité des patients considèrent que la préservation de la fonction érectile est un élément important de leur qualité de vie après le traitement [3]. Les données sur l'incontinence présentent une variation

semblable, mais le risque d'incontinence signalé se maintient toujours dans l'ordre de 1 % chez les hommes n'ayant pas déjà subi une résection transurétrale de la prostate (RTUP) et s'élève jusqu'à 12,5 % chez les hommes ayant déjà subi ce type d'intervention [6, 42].

Les taux de proctite rapportés sont plus élevés que ceux mentionnés dans les séries de patients traités chirurgicalement mais plus faibles que dans les séries de patients traités par radiothérapie externe traditionnelle, vraisemblablement en raison des doses plus faibles de radiations délivrées aux tissus adjacents. Une complication unique à la brachythérapie est l'embolisation pulmonaire par les « grains », observée accidentellement sur des radiographies thoraciques et qui ne provoquerait aucune conséquence pour la santé [33].

En somme, les données sur les complications de la brachythérapie se doivent d'être colligées de façon uniforme. En se basant sur les rapports publiés, il appert que les effets secondaires de la brachythérapie sont en grande partie locaux et tendent à disparaître spontanément. Les séries de cas publiées semblent indiquer que les taux d'impuissance après traitement sont plus faibles chez les hommes traités par brachythérapie que chez les hommes traités chirurgicalement. Les taux d'incontinence rapportés ne sont pas plus élevés que ceux des hommes traités chirurgicalement et même plus faibles chez les patients masculins ne présentant pas d'antécédents de RTUP.

ORGANISATION DES SERVICES DE BRACHYTHÉRAPIE ET RAPPORT COÛT- EFFICACITÉ

On ne dispose d'aucune donnée canadienne ou québécoise sur la brachythérapie. Les rares données provenant des États-Unis semblent indiquer que des variations importantes dans le choix et la prise en charge des patients caractérisent tou-

jours les centres de traitement. Les résultats d'une enquête menée en 1997 auprès d'urologues américains a révélé qu'un faible nombre d'entre eux dirigent leurs patients vers des centres offrant la brachythérapie et que leurs pratiques cliniques de stadification du cancer varient grandement; mais, selon cette enquête, 84 % des urologues font effectuer une scintigraphie osseuse pour contribuer à ce processus malgré les preuves démontrant la très faible utilité de cet examen [5].

Les données les plus solides concernant l'organisation des services de brachythérapie proviennent d'une enquête menée en 1998 auprès de centres offrant ce traitement. Trente-cinq brachythérapeutes américains sur soixante-dix ont répondu au questionnaire. Les réponses données par les participants ont indiqué qu'il existe une variation importante dans les valeurs maximales des scores de Gleason et des concentrations d'APS retenues pour choisir les patients devant être traités par brachythérapie et également dans les pratiques de physique médicale et de dosimétrie [39, 40]. Les auteurs de l'enquête ont noté que les centres ayant répondu au questionnaire comptent, en nombres médians, deux radio-oncologues et trois urologues. Cinq centres ont mentionné qu'aucun urologue ne participait directement au traitement et la plupart ont indiqué qu'ils faisaient appel à du personnel de soutien spécialement formé, entre autres du personnel infirmier, des technologues et des techniciens en échographie, en plus du personnel de soutien en radiothérapie. Le nombre moyen de membres du personnel participant à l'implantation des « grains » radioactifs est de 3,6 personnes [39].

Compte tenu de la quantité extrêmement limitée d'information disponible, il est impossible de tirer des conclusions définitives sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie. Si on considère que ce traitement est aussi efficace que la prostatectomie et la radiothérapie externe, il est raisonnable de penser que le recours à la brachy-

thérapie pourrait se traduire par une certaine réduction des coûts directs de soins de santé. Une proposition présentée en 1998 par le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), basée sur les déboursés directs, évalue les coûts par traitement de la brachythérapie à 2 986 \$ avec l'iode 125 (le coût des grains est de 2 000 \$) ou à 5 486 \$ avec le palladium 103 (le coût des grains est de 4 500 \$) à leur centre, comparativement à 4 560 \$ pour la radiothérapie externe et à 6 318 \$ pour la prostatectomie (communication écrite du D^r Jean Roy, chef du Service de radio-oncologie, à D^r Benoît Dumais, directeur des services diagnostiques, cliniques et hospitaliers, Centre hospitalier universitaire de Québec).

Ces données doivent toutefois être interprétées avec prudence puisqu'elles ne semblent tenir compte en grande partie que des honoraires des médecins et des frais des composantes techniques et n'incluent pas les frais généraux, ni les frais reliés à l'équipement ni la plupart des frais d'ordre salarial et de fournitures. D'autres centres de traitement affirment également que le coût moyen de la brachythérapie, comparativement à celui de la radiothérapie externe et à celui de la prostatectomie radicale, est beaucoup moins élevé, à la fois sur le plan financier et en termes de durée d'hospitalisation et de temps de guérison. Ils appuient leur affirmation sur le fait que cette intervention est pratiquée sur une base de soins externes tout en n'entraînant qu'un taux de morbidité peropératoire négligeable, qu'elle évite l'hospitalisation (par comparaison avec la prostatectomie radicale) et qu'elle ne nécessite pas de traitements répétés, comme pour la radiothérapie externe.

La situation pourrait toutefois se révéler différente. Selon un article récent, les frais totaux moyens encourus pour la brachythérapie (BT) sont significativement plus élevés que ceux qu'exige la prostatectomie rétropubienne radicale (PRR) [56]. Des données recueillies auprès

de 35 patients consécutifs (PRR : 16 et BT : 19) ont montré que les frais totaux moyens étaient de 15 097 \$US \pm 5 232 (y compris un frais moyen de 1 897 \$ pour 3,8 jours d'hospitalisation) dans le groupe traité par PRR et qu'ils s'élevaient à 21 025 \$US \pm 1 292 dans le groupe traité par BT (y compris un séjour moyen à l'hôpital de 0,18 jour pour une valeur moyenne estimée à 82 \$). La différence de 5 928 \$ était significative ($p < 0,0001$). Les calculs de dosimétrie, le coût des implants (15 cas avec du Pd-103 pour un coût de 7 506 \$ et 4 cas avec de l'I-125 pour un coût de 3 838 \$) et le processus d'application interstitielle expliquaient les frais plus élevés de la BT. Les auteurs ont indiqué que les frais reliés aux complications ne sont pas rapportés de façon adéquate dans les deux groupes et que leurs données ne tiennent pas compte des coûts reliés à la période de guérison et à l'absence du travail. Ces deux derniers facteurs, qui devraient avoir une importance plus grande dans le groupe de patients traités par prostatectomie, pourraient contrebalancer les différences de coûts observées entre ces divers traitements. De plus, le recours accru à la brachythérapie peut entraîner une augmentation des prix des implants radioactifs dans les régions où il n'existe qu'un seul fournisseur. Mais la situation pourrait être à l'opposé si l'utilisation de plus en plus répandue de la brachythérapie amenait plus de centres à offrir ces implants.

Il est clair qu'il faut générer des données sur les coûts de la brachythérapie, en particulier pour les centres qui engagent une part substantielle de leurs ressources dans le traitement par radiothérapie externe du cancer de la prostate de stade précoce. Dans un système de soins de santé qui consacre des ressources au traitement par radiothérapie du cancer de la prostate de stade précoce, la brachythérapie pourrait présenter un meilleur rapport coût-efficacité si le recours à cette forme de traitement permettait de rediriger les ressources de radiothérapie externe ainsi libérées au traitement d'autres types de cancer pour

lesquels il existe moins d'options thérapeutiques. Il faut toutefois insister sur le fait que cette proposition ne constitue qu'une hypothèse et que, nonobstant les arguments présentés par les partisans de la brachythérapie, il est impossible de prouver ou d'évaluer ces arguments en se fondant sur l'information actuelle. En fait, si on emploie également la brachythérapie en association avec la radiothérapie externe pour traiter les patients atteints de cancers de la prostate de stades plus avancés ou présentant un risque élevé de récurrence, on ne pourra libérer que très peu des ressources dévolues à la radiothérapie externe.

CONCLUSIONS

Sur la base des résultats des trois études comparatives et de l'ensemble des séries de cas publiées, il est impossible de démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants. En outre, on ne peut pas non plus exclure la possibilité que la brachythérapie soit moins efficace. Toutefois, selon ces études, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviennent beaucoup moins souvent avec la brachythérapie qu'avec l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie externe. Aucune donnée sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie n'a pu être repérée qui justifie l'affirmation des promoteurs de la brachythérapie, à savoir que cette forme de traitement présente un meilleur rapport coût-efficacité que la radiothérapie externe.

La brachythérapie n'est donc pas encore une méthode de traitement établie du cancer de la prostate. L'absence de preuves directes de son efficacité comparativement à celle de l'attente sous observation, de l'intervention chirurgicale ou de la radiothérapie externe la place dans la catégorie des thérapies expérimentales [2].

Il existe néanmoins une certaine convergence d'opinions sur le fait que la brachythérapie peut se révéler plus avantageuse chez les hommes

atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement. La brachythérapie pourrait également être employée avec succès comme renforcement à la radiothérapie externe administrée à doses modérées pour des cancers localisés de stades avancés [37]. On ne dispose cependant pas de résultats à long terme sur ces différentes utilisations de la brachythérapie et il faudra mener des essais comparatifs randomisés pour en confirmer l'utilité, établir son efficacité relative et délimiter le rôle précis que peut jouer la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

Cette technique présente aussi une caractéristique intéressante en ce sens que des innovations dans la prestation des soins de santé ont entraîné un regain d'intérêt pour ce traitement, en particulier les percées dans le domaine de l'imagerie (échographie transrectale et tomodensitométrie) qui facilitent l'implantation des grains radioactifs ainsi que l'amélioration des algorithmes pour le calcul de la dosimétrie. L'évaluation du rôle de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate requiert également une évaluation des milieux et des coûts qui y sont associés comparativement à la chirurgie et à la radiothérapie externe [60].

Tableau 2 : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie*

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
<u>NIVEAU 1 : ECR avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement</u>							
Aucune étude repérée							
NIVEAU 2 : ECR sans information sur les concentrations d'APS							
Aucune étude repérée							
NIVEAU 3 : étude comparative avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement							
Polascik 1998 [36]	Séries appariées de 122 hommes traités par brachythérapie et de 76 traités chirurgicalement. Suivi moyen : 83,2 mois	Les séries de patients opérés comprenaient plus de tumeurs T1b et moins de tumeurs T1c que les séries de patients traités par brachythérapie			I-125 ÉTR (n = 122)	Non-progression de l'APS (APS > 0,5 pour brachythérapie, > 0,2 pour chirurgie) à 7 ans	Chirurgie : 97,8 % Brachythérapie : 79 %
D'Amico 1998 [13]	Séries de 888 hommes traités par chirurgie, 218 par brachythérapie et de 766 par radiothérapie externe (RE) Suivi médian : 38-41 mois	T1c : 256/222/72 T2a : 388/246/103 T2b : 93/141/12 T2c : 151/157/31 (chirurgie / RE / brachythérapie)	2-4 : 164/109/16 5-6 : 517/376/157 7 : 133/192/39 8-10 : 74/89/6	0-4 : 85/77/21 4,1-10 : 510/329/148 10,1-20 : 210/198/40 > 20 : 83/162/9	Pd-103 ÉTR (n = 152 aussi traités par androgénothérapie adjuvante)	Absence actuarielle à 5 ans de 3 élévations consécutives de l'APS à au moins 3 mois d'intervalle	Faible risque : RR = 1,1 pour brachythérapie ou RE comparativement à chirurgie. Risque moyen : RR = 3,1 Risque élevé : RR = 3,0

* Ce tableau présente un résumé des données selon les niveaux de preuve indiqués au tableau 1. La littérature médicale fait état de deux systèmes de stadification du cancer; le premier, plus ancien, basé sur la stadification chirurgicale A, B, C, D et le second, maintenant couramment utilisé, avec les catégories TNM (tumeurs, nodules, métastases). Pour ce qui est des concentrations d'APS, les catégories sont celles que les auteurs de chaque étude ont employées. Il existe cependant un accord général établissant que des concentrations d'APS inférieures à 4 sont « normales ». La signification des abréviations est présentée à la toute fin du tableau.

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Ramos 1999 [43]	<i>Séries appariées de cas échantillonnés au hasard incluant 299 hommes traités par chirurgie et 122 traités par brachythérapie [41]</i> Age moyen: 62 ± 7 Suivi moyen : 60 mois	T1a : 9/5 T1b : 13/4 T1c : 64/19 T2a : 162/76 T2b : 48/17 T2c : 3/1	2 : 22/10 3 : 45/17 4 : 81/34 5 : 110/45 6 : 40/16	0-4 : 131/54 4,1-10 : 101/42 > 10 : 67/26	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'élévation de l'APS > 0,3 ng/ml, de récurrence locale ou de métastases à distance	Chirurgie : 84 % (IC à 95 % : 78-89 %) Brachythérapie : 79 % (IC non indiqué)
<u>NIVEAU 4 : études comparatives sans information sur les concentrations d'APS</u> Aucune étude repérée							
<u>NIVEAU 5 : séries d'études de cas avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement</u>							
Ragde 1997 [42]	126 (données sur 122) Âge médian = 70 Suivi moyen : 65,4 mois	T1a : 5 T1b : 4 T1c : 19 T2a : 76 T2b : 17 T2c : 1	2 : 10 3 : 17 4 : 34 5 : 45 6 : 16	0-4 : 54 4,1-10 : 42 10,1-20 : 19 20,1-40 : 6 > 40 : 1	I-125 ÉTR	Absence actuarielle de APS > 1,0 à 7 ans (n = 23 à risque)	87 %
Beyer 1997 [6]	499 (données sur 489) Âge médian = 74 Suivi médian : 34 mois	T1a : 64 T2a : 260 T2b : 117 T2c : 48	2-4 : 106 5-6 : 306 7-10 : 61 ND : 16	≤ 4 : 20 % > 4 : 80 %	I-125 ÉTR	Survie sans signe biologique de la maladie (APS ≤ 4), à 5 ans, par rapport à l'APS initial au diagnostic	≤ 4 : 94 % ≤ 10 : 70 % >10 : 39 %
Prestidge 1997 [38]	<i>402 hommes, parmi lesquels 201 ont subi une biopsie après le traitement</i>	T1a : 8 T1b : 11 T1c : 88 T2a : 250 T2b : 40 T2c : 5	2-4 : 158 5-6 : 199 ≥ 7 : 37 ND : 13	0,1-1,0 : 6 1,1-4,0 : 91 4,1-10,0 : 208 > 10 : 96 ND : 1	I-125 ÉTR	Biopsie négative (aucune période mentionnée, certains patients ont subi de multiples biopsies)	161/201 (80,1 %)

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Stokes 1997 [48]	142 Âge moyen = 74 Suivi médian : 30 mois	T1b : 13 T1c : 8 T2a : 63 T2b : 46 T2c : 12	Tous ≤ 7	APS moyen = 10,6	I-125 ÉTR	Absence de la maladie à 2 ans (suivi moyen = 30 mois)	90 %
Sharkey 1998 [45]	474 (données sur 434) Âge moyen = 73		2-4 : 13,4 % 5-6 : 60,1 % ≥ 7 : 26,5 %	< 10 : 81 %	Pd-103 ÉTR et hor- monothérapie préopératoire si score de Glea- son > 7	APS < 1,5 à 1 an, par rapport à l'APS initial (brachythérapie seule- ment) ** : Résultats inexplica- bles en raison de l'absence d'indication de temps ou de description claire de la méthode d'analyse	0-4 : 90 % 4,1-10 : 72 % 10,1-20 : 53 % > 20 : 33 %
Mate 1998 [30]	104 Âge moyen = 68,6 Suivi médian : 45 mois	T1b : 1 T1c : 31 T2a : 28 T2b : 24 T2c : 9 T3a : 8 T3c : 3		> 4 : 90 %	Ir-92 ÉTR et RE	Absence de 3 élévations consécutives de l'APS (intervalles des tests variables) par rapport à l'APS initial	< 10 : 93 % 10-20 : 90 % > 20 : 60 %
Zeitlin 1998 [64]	212 Âge moyen = 67 Suivi moyen : 33 mois	T1b : 4 T1c : 107 T2a : 34 T2b : 30 T2c : 5 T3 : 32	2-4 : 49 5-6 : 94 7 : 49 8-10 : 20	≤ 4 : 11 4,1-10,0 : 82 10,1-15,0 : 44 15,1-20,0 : 31 > 20 : 44	Gleason 2-6 : I-125 ÉTR et RE Gleason 7-10 : Pd-103 ÉTRP et RE	APS ≤ 0,5, par rapport à l'APS initial	> 20 : 72 % ≥ 20 : 95 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Arterberry 1993 [4]	27 (données sur 21) Âge médian = 67 Suivi moyen : 13 mois	A : 1 B : 17 C : 1 D : 2		> 4 : 17/18 stade A ou B	I-125 ÉTR	APS < 4,0 à 6 mois	13/17
Dattoli 1996 [15]	73 Âge médian = 71	T2a : 2 T2b : 16 T2c : 19 T3 : 36	4 : 5 5 : 9 6 : 19 7 : 26 8 : 8 9 : 6	< 15 : 41 ≥ 15 : 32	Pd-103 et RE	Absence actuarielle d'un APS > 1,0 à 3 ans	79 %
Wallner 1994 [59]	62 Âge médian = 67 Suivi médian : 19 mois	T1b : 2 T1c : 13 T2a : 25 T2b : 17 T2c : 5		≤ 4 : 4 > 4 : 56 ND : 2	I-125	Absence actuarielle du signe biologique de la maladie à 24 mois par rapport à l'APS après le traitement	< 4 : 94 % < 2 : 85 % < 1 : 74 %
Kaye 1995 [24]	132 (données sur 86) Âge moyen = 70 Suivi moyen : 26,1 mois	T1b : 5 T2 : 71 T3 : 10	< 7 : 64 ≥ 7 : 22	≤ 4 : 16 > 4 : 70	I-125 (n = 47) I-125 et RE (n = 39) ÉTR	Survie sans progression de l'APS (nadir de l'APS < 4, aucune éléva- tion > 2, et APS < 4 après atteinte du nadir) à 26,1 mois	88 %
						Biopsie négative à un an	55%
Kaye 1995 [23]	76 (mêmes patients T1 et T2 que ceux rapportés à la réf. [24]) Âge moyen = 71 Suivi moyen : 26,3 mois	T1 : 5 T2 : 71	< 7 : 60 ≥ 7 : 16	≤ 4 : 16 > 4 : 60	Même qu'à la réf. [24]	APS < 4,0 après traite- ment	95,7 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Kaye 1995 [23] (suite)						Survie avec tableau clinique complet de non-progression (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative)	56,3 %
Blasko 1995 [7]	197 Âge moyen = 70 Suivi médian : 3 ans	T1b : 5 T1c : 33 T2a : 139 T2b : 21	2-4 : 105 5-6 : 87 ND : 5	Élevé : 138	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'échec biologique (APS > 4, de deux élévations consécutives de l'APS, d'un APS plus élevé que la valeur initiale chez les patients avec APS initial < 4,0), par rapport à l'APS initial	< 4 : 98 % 4-10 : 90 % 10-20 : 89 % > 20 : 80 %
Stromberg 1995 [51]	48 (données sur 33) Âge moyen = 67 Suivi médian : 13 mois	T2b : 9 T2c : 17 T3 : 7	< 8 : 8 ≥ 8 : 25	≤ 4 : 1 > 4 : 32	Ir-192 ÉTR et RE	APS ≤ 4	29/32
Stock 1996 [46]	97 Âge médian = 69 Suivi médian : 18 mois	T1b : 4 T1c : 9 T2a : 22 T2b : 52 T2c : 10	2-4 : 31 5-6 : 49 ≥ 7 : 17	≤ 4 : 12 4,1-10 : 32 10,1-20 : 29 > 20 : 24	I-125 ÉTR (Gleason < 7) Pd-103 ÉTR (Gleason ≥ 7)	Échec biologique à 2 ans (deux élévations consécutives de l'APS par rapport au nadir ou APS > 1 ng/ml pour patients traités par hormonothérapie), par rapport à l'APS initial	≤ 10 : 83 % 10,1-20 : 82 % > 20 : 58 %
Wallner 1996 [58]	92 Âge médian = 67 Suivi médian : 3 ans	T1b : 2 T1c : 32 T2a : 33 T2b : 22 T2c : 3	2-4 : 27 5-7 : 64 ND : 1	0-4 : 7 4-10 : 43 10-20 : 29 20 + : 12 ND : 1	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'échec biologique (APS > 1,0 ng/ml) par rapport à l'APS initial, à 4 ans	≤ 4 : 100 % 4-10 : 80 % > 10 : 43 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Stone 1995 [49]	71 suivi moyen : 2 ans	T1b : 3 T1c : 5 T2a : 16 T2b : 42 T2c : 5	2-4 : 27 5-6 : 34 > 6 : 10	0-4 : 8 4,1-10 : 23 10,1-20 : 22 > 20 : 18	I-125 ou Pd-103 ÉTR (n = 60)	Biopsie positive à divers moments	6/36
NIVEAU 6 : séries de cas sans information sur les concentrations d'APS							
Paul 1997 [35]	40 Suivi moyen : 74 mois	T1 : 5 T2 : 18 T3 : 17			Ir-192 ÉTR	Biopsie négative à 18 mois	T1 : 4/4 (100 %) T2 : 10/14(71 %) T3 : 7/14 (50 %)
						Nbre de patients vi- vants au suivi moyen de 74 mois	35/40 (87,5 %)
						Absence actuarielle d'un APS > 0,5 à 7 ans (n = 23 à risque)	79 %
						Absence actuarielle d'échec biologique (2 élevations consécu- tives de l'APS) à 7 ans	89 %
Vijverberg 1993 [55]	52 (données sur 46) Âge moyen = 71	T0,pT1 : 1 T2 : 23 T2-T3 : 21 T3 : 1				Biopsie négative à 6, 12, 24 et 48 mois	6 m : 22 % 12 m : 33 % 24 m : 40 % 48 m : 50 %
						Tumeur résiduelle palpable à 24 mois	10 %
						Zones hypo-échogènes persistantes à l'ÉTR	35 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Zelevsky 1997 [66]	1 078 Âge médian = 61 Suivi médian : 11 ans Note : 403 des patients ont été suivis au moyen de dosages sériés d'APS après la mise sur le marché du test en 1987.	B1 : 234 B2 : 472 B3 : 145 C : 227			I-125 et excrèse ganglionnaire pelvien-ne	Survie sans récurrence à 5 ans	59 % (+ ganglions : 39 %, - ganglions : 69 %)
						Survie sans récurrence à 10 ans	36 % (+ ganglions : 20 %, - ganglions : 44 %)
						Survie sans récurrence à 15 ans	15 % (+ ganglions : 14 %, - ganglions : 24 %)
						Survie clinique sans cancer à 5 ans	83 %
						Survie sans la maladie à 5 ans (suivi médian = 30 mois)	76 %
						Récidive (aucune indication de temps) par rapport à l'APS initial	≤ 4 : 0/23 4-10 : 9/63 (14,3 %) 10,1-20 : 8/39 (20,5 %) > 20,1 : 7/13 (53,8 %)
Critz 1996 [11]	538 (données sur 536) Suivi médian : 40 mois	T1a : 11 T1b : 46 T1c : 119 T2a : 150 T2b : 156 T2c : 54	2-4 : 220 5-7 : 253 8-10 : 56		I-125 et RE	Survie sans la maladie à 5 ans, par rapport au plus faible nadir d'APS (non ajusté pour nombre de dosages d'APS)	≤ 0,5 : 95 % 0,6-1,0 : 29 % > 1,0 : 0 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Critz [11] (suite)						APS < 1,5 à 4 ans, par rapport à l'APS initial (brachythé- rapie seulement)	0-4 : 90% 4,1-10 : 76 % 10,1-20 : 50 % > 20 : 100 %
Lannon 1993 [26]	180 Âge moyen = 67,1	A2 : 38 B1 : 38 B2 : 87 C : 31	< 7 : 23 ≥ 7 : 34		Au-198 et RE	Biopsie négative à 2 ans, par rapport au stade initial	A2 : 97 % B1 : 94 % B2 : 77 % C : 87 %
						Survie actuarielle sans la maladie à 10 ans, par stade	A2 : 83 % B1 : 91 % B2 : 64 % C : 51 %
Stromberg 1994 [50]	57 Âge moyen = 63,3 Suivi moyen : 72 mois	B2 : 5 C : 52			Ir-192 et RE et exérèse ganglionnaire pelvienne	Survie actuarielle à 5 ans, par score de Gleason	< 7 : 96 % ≥ 7 : 77 %
						Survie actuarielle sans la maladie à 5 ans, par score de Gleason	< 7 : 75 % ≥ 7 : 55 %
Adolfsson 1994 [1]	37 Âge médian = 68 Suivi moyen : 62 mois	T1 : 1 T2 : 16 T3 : 19 ND : 1			I-125	Absence de pro- gression à 5 ans	57 %
						Absence de métas- tases à distance à 5 ans	70 %
Hochstetler 1995 [19]	177 (données sur 157) Âge moyen = 71 Suivi médian : 48 mois	A2 : 19 B1 : 24 B2 : 53 C : 60			Au-198 ÉTR	Survie au suivi médian de 48 mois	78 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Loening 1993 [29]	31 (sous-groupe de la réf. [38], comprenant des hommes avec récurrence après une RE)	A2 : 2 B1 : 3 B2 : 9 C : 13 D1 : 4			Au-198 ÉTR	Biopsie négative à un an	6/15
Weyrich 1993 [62]	132	A2 : 11 B1 : 32 B2 : 54 C1 : 35			I-125 et exci- rèse ganglion- naire lymphati- que pelvienne avec RE pour nodu- les testés posi- tifs	Absence de la maladie (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative) à 5 ans	59 %
						Absence de la maladie (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative) à 10 ans	47 %
Charyulu 1979 [9]	46 (données sur 32)	B : 16 C : 16			I-125 et exci- rèse ganglion- naire pel- vienne avec RE (16) ou sans RE (16)	Survie après période minimale de suivi de 2 ans chez 17 patients présentant des ganglions lymphatiques testés posi- tifs	8/17
D'Addressi 1995 [12]	63 Âge moyen = 65 Suivi moyen : 55 mois	T1 : 21 T2 : 42			I-125 et exci- rèse ganglion- naire pel- vienne	Aucune preuve de cancer (définition imprécise) par stade, à 10 ans	T1 : 53% T2 : 52%
						Survie globale, par stade, à 10 ans	T1 : 71% T2 : 57%

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Roeleveld 1996 [44]	75 Suivi moyen : 103 mois	T0 : 1 T1 : 14 T2 : 60			I-125 et exci- rèse gan- glionnaire rétropubienne et pelvienne	Survie à 5 ans Survie à 10 ans	74 % 42 %

Abréviations :

APS : antigène prostatique spécifique

ECR : essai comparatif randomisé

ÉTR : échographie transrectale

RE : radiothérapie externe

RR : risque relatif

TR : toucher rectal

Ir-192 : iridium 192

I-125 : iode 125

Pd-103 : palladium 103

Au-198 : or 198

ND : non disponible

Tableau 3 : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Ragde 1997 [42]	126		RTUP antérieure : 6/48 (12,5 %) sans RTUP : 0/70	Rétrécissement de l'urètre : 17/118 (14,4 %)	
Paul 1997 [35]	40	4/17 (23,5 %)		Urétrite : 4 (10 %)	Nécrose de la prostate : 4 (10 %) Proctite : 4 (10 %)
Beyer 1997 [6]	489		7/489 (1,4 %)	Symptômes prolongés d'obstruction ou d'irritation : 21/489 (4,3 %)	Douleur pelvienne chronique : 1 (0,2 %) Proctite : 3 (0,6 %)
Nag 1997 [33]	112				Embolie pulmonaire due aux grains : 19/107 (17,8 %)
Zelevsky 1997 [66]	1 078			Complications chroniques d'origine génito-urinaire : 151 (14 %)	Complications chroniques d'origine gastro-intestinale, y compris une proctite : 58 (5 %)
Stokes 1997 [48]	142		7/142 (4,9 %)		Proctite nécessitant une colos- tomie : 1 (0,7 %)
Hu 1998 [21]	109				Rectorragie / Proctite : 19/109 (17,4 %)
Sharkey 1998 [45]	434	« moins de 15 % »	« moins de 5 % » (RTUP antérieure dans tous les cas)		
Mate 1998 [30]	104			Rétrécissement de l'urètre : 7/104 (6,7 %)	Proctite : 2/104 (1,9 %)
Zeitlin 1998 [64]	212	38 %	2,8 %		Proctite : 47/212 (22,2 %)
Lannon 1993 [26]	180	10 %	3,3 %	Rétrécissement de l'urètre : 9,4%	Proctite : 24,4 %
Dattoli 1996 [15]	73	23 % à 3 ans (méthode actuarielle)	1/73		
Kleinberg 1994 [25]	31	1/18	1/31		Rectorragie : incidence actua- rielle de 31 %, « persistante » chez 5/9 patients

Tableau 3 (suite) : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Stock 1996 [47]	89	2,5 % à 1 an 6 % à 2 ans (méthode actuarielle)			
Stromberg 1994 [50]	57	43 %	18 %	Rétrécissement de l'urètre : 18 %	Proctite : 12 %
Wallner 1994 [59]	62	81 % à 3 ans	0		
Adolfsson 1994 [1]	37	ND	ND		Proctite : 6/37
Kaye 1995 [24]	86	73 % à 1 an	13/80	Rétrécissement de l'urètre : 2/80	Proctite : 8/80
Kaye 1995 [23]	76 (comme réf. 24)	75 % à 1 an	13/76	Rétrécissement de l'urètre : 2/76	Proctite : 7/76
Nag 1995 [32]	32	ND	19 %		Migration des grains vers les poumons : 6/30
Weyrich 1993 [62]	132	4 %	1,6 %		
Wallner 1997 [57]	19 (tous ayant eu RTUP)	0	6 % à 3 ans (méthode actuarielle)		
Glajchen 1996 [17]	73				Malposition des grains selon tomodensitométrie : 10/73
Charyulu 1979 [9]	32		2/32		
Stromberg 1995 [51]	33		9 %		
Chaikin 1996 [8]	27	45 % à 18 mois			Tous les patients évoquant leur virilité avaient le sentiment que la qualité de leurs érec- tions avait diminué après le traitement

Tableau 3 (suite) : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Stock 1996 [46]	97	21 % à 2 ans (méthode actuarielle)	0	Obstruction majeure de l'orifice de sortie nécessitant une RTUP : 2/97	Proctite de stade 2 : 1/97
D'Addessi 1995 [12]	63	2/63	0	Obstruction du débit nécessitant une RTUP : 4/63	Proctite : 5/63
Wallner 1996 [58]	92	14 % à 3 ans	3/8 ont subi une RTUP en raison d'une obstruction de l'orifice de sortie	RTUP : 8/92	Ulcération rectale : 5/92, (risque de 10 % avant 1991, de 2 % par la suite)
Stone 1995 [49]	71	6 %	0	Rétention urinaire : 4/71	Proctite de stade 2 : 3/71

Notes :

RTUP : résection transurétrale de la prostate

ND : non disponible

RÉFÉRENCES

1. Adolfsson J, Brehmer M, Naslund E, Johansson L, Ekman P, Andersson L. Iodine-125 brachytherapy for clinically localized prostate cancer: a 5-year follow-up of outcome and complications. *Eur Urol* 1994;26:207-11.
2. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Brachytherapy for treatment of prostate cancer. Technote TN13. Edmonton: AHFMR; Novembre, 1997.
3. Arterbery VE, Frazier A, Dalmia P, Siefer J, Lutz M, Porter A. Quality of life after permanent prostate implant. *Semin Surg Oncol* 1997;13(6):461-4.
4. Arterbery VE, Wallner K, Roy J, Fuks Z. Short-term morbidity from CT-planned transperineal I-125 prostate implants. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;25:661-7.
5. Barry MJ, Fowler FJ Jr., Bin L, Oesterling JE. A nationwide survey of practicing urologists: current management of benign prostatic hyperplasia and clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1997;158:488-92.
6. Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following ^{125}I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:559-63.
7. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided ^{125}I iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154:1096-9.
8. Chaikin DC, Broderick GA, Malloy TR, Malkowicz SB, Whittington R, Wein AJ. Erectile dysfunction following minimally invasive treatments for prostate cancer. *Urology* 1996;48:100-4.
9. Charyulu K, Block N, Sudarsanam A. Preoperative extended field radiation with I-125 seed implant in prostatic cancer: a preliminary report of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1957-61.
10. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETSQ). Le dépistage du cancer de la prostate : évaluation des avantages, des effets indésirables et des coûts. Montréal: CETSQ, 1995. xx-90 p.
11. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2893-900.
12. D'Addessi A, Racioppi M, Giustacchini M, Alcini A, Alcini E. ^{125}I seeds implantation plus pelvic lymphadenectomy in the management of localized prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 1995;47:105-11.
13. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14(1):304-15.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, 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.
15. Dattoli M, Wallner K, Sorace R, Koval J, Cash J, Acosta R, et al. ^{103}Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:875-9.
16. ECRI. Advances expand radiation therapy options for prostate cancer patients. *Health Technology Trends*, Novembre 1998.

17. Glajchen N, Shapiro RS, Stock RG, Stone NN, Ramos R. CT findings after laparoscopic pelvic node dissection and transperineal radioactive seed implantation for prostatic carcinoma. *AJR* 1996;166:1165-8.
18. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hemat/Oncol Clin N Am* 1996;10(3):653-73.
19. Hochstetler JA, Kreder KJ, Brown CK, Loening SA. Survival of patients with localized prostate cancer treated with percutaneous transperineal placement of radioactive gold seeds: stages A2, B, and C. *Prostate* 1995; 26:316-24.
20. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøver I. Transperineal percutaneous iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-6.
21. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 263-5.
22. Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer pour 1999. Toronto: INCC, 1999.
23. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of ¹²⁵I iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995;153:1020-5.
24. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Percutaneous iodine-125 seed implantation for carcinoma of the prostate. *Aust NZ J Surg* 1995;65:658-63.
25. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Artebery E, Fuks Z, Harrison L. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal ¹²⁵I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:985-90.
26. Lannon SG, El-Araby AA, Joseph PK, Eastwood BJ, Awas SA. Long-term results of combined interstitial gold seed implantation plus external beam irradiation in localized carcinoma of the prostate. *Br J Urology* 1993;72:782-91.
27. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore, Jr, WF. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:7-16.
28. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA*;273(2):129-135.
29. Loening SA, Turner JW. Use of percutaneous transperineal ¹⁹⁸Au seeds to treat recurrent prostate adenocarcinoma after failure of definitive radiotherapy. *Prostate* 1993;23:283-90.
30. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Hollebeke LV. High dose-rate afterloading ¹⁹²iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:525-33.
31. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999;161(4): 1189-91.
32. Nag S, Scaperth DD, Badalament R, Hall SA, Burgers J. Transperineal palladium 103 prostate brachytherapy: analysis of morbidity and seed migration. *Urology* 1995;45:87-92.
33. Nag S, Vivekanandam S, Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for

- carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:667-70.
34. Pasteu D, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *J Urol (Paris)* 1913;4:341-66.
35. Paul R, Hofmann R, Schwarzer JU, Stepan R, Feldmann HJ, Kneschaurek P, et al. Iridium 192 high-dose-rate brachytherapy - a useful alternative therapy for localized prostate cancer? *World J Urol* 1997;15:252-6.
36. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 1998;51:884-90.
37. Porter AT, Blasko JC, Grimm PD, Reddy SM, Ragde H. Brachytherapy for prostate cancer. *Ca Cancer J Clin* 1995;45(3):165-78.
38. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:31-9.
39. Prestidge BR, Prete JJ, Buchholz TA, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD, Bice WS. A survey of current clinical practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;40:461-5.
40. Prete JJ, Prestidge BR, Bice WS, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD. A survey of physics and dosimetry practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;40:1001-5.
41. Ragde H, Blasko JC, GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanaugh W, Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997;13(6):438-43.
42. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:442-53.
43. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and ¹²⁵iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1999;161(4):1212-5.
44. Roeleveld TA, Horenblas S, Moonen LM, De Velde A, Meinhardi W, Bartelink H. [Internal radiotherapy in prostatic carcinoma: disappointing long-term results of retropubic Iodine-125 implantation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1855-9.
45. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, OrtheGuy J, Solc Z, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. *Urology* 1998;15:796-803.
46. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996;77:2386-92.
47. Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:267-72.
48. Stokes SH, Real JD, Adams PW, Clements JC, Wuertzer S, Kan W. Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:337-41.

49. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. *Techniques in Urology* 1995;4:72-80.
50. Stromberg J, Martinez A, Benson R, Garton G, Diokno A, Gonzalez J, et al. Improved local control and survival for surgically staged patients with locally advanced prostate cancer treated with up-front low dose rate iridium-192 prostate implantation and external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:67-75.
51. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:161-71.
52. Talcott JA, Ricker P, Propert KJ, Clark JA, Wishnow KI, Loughlin KR et al. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1117-23.
53. Vicini FA, Horwitz EM, Gonzalez J, Martinez AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1997;158:319-25.
54. Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA. Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1101-10.
55. Vijverberg PLM, Blank LECM, Dabhoiwala NF, De Reijke TM, Koedooder C, Hart AAM, et al. Analysis of biopsy findings and implant quality following ultrasonically-guided ¹²⁵I implantation for localised prostate carcinoma. *Br J Urology* 1993;72:470-7.
56. Wagner TT 3rd, Bahnson RR. Charge and length of stay analysis for radical prostatectomy and brachytherapy. *J Urol* 1999;161(4):1216-8.
57. 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;37:565-69.
58. 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.
59. Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Fuks Z, Harrison L. Short-term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:405-9.
60. Warde P, Catton C, Gospodarowicz MK. Prostate cancer: 7. Radiation therapy for localized disease. *CMAJ* 1998;159:1381-8.
61. Wasson JH, Cushman CC, Bruskevitz RC, Littenberg B, Mulky, Jr, AG, Wennberg JE, et al. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. *Arch Fam Med* 1993;2:487-93.
62. Weyrich TP, Kandzari SJ, Jain PR. Iodine 125 seed implants for prostatic carcinoma. *Urology* 1993;41:122-6.
63. Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of Iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1972;108:918-20.
64. Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, Leidermann G, Albert P. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160:91-6.

65. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:459-63.
66. Zelefsky MJ, Whitmore WF. Long-term results of retropubic permanent ¹²⁵iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997;158:23-30.