



**HAL**  
open science

# L'effet rebond du PSA des cancers de prostate du sujet jeune traités par curiethérapie à l'iode-125 n'est pas un facteur prédictif de rechute

Julien Charret

## ► To cite this version:

Julien Charret. L'effet rebond du PSA des cancers de prostate du sujet jeune traités par curiethérapie à l'iode-125 n'est pas un facteur prédictif de rechute. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931945

**HAL Id: hal-01931945**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931945v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
NANCY

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Julien CHARRET**

le 09 juin 2017

## **L'effet rebond du PSA des cancers de prostate du sujet jeune traités par curiethérapie à l'iode-125 n'est pas un facteur prédictif de rechute**

Examineurs de la thèse :

M.	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M.	Frédéric MARCHAL	Professeur	Juge
M.	Pascal ESCHWEGE	Professeur	Juge
Mme	Anne Sophie BAUMANN	Docteure	Directrice



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE  
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN  
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU  
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY – Professeur Serge BRIANÇON  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER -  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone  
GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD -  
Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul  
VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====  
**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERRON - Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE - Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS



**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====  
**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

A mon maître et président du jury

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur en Oncologie-Radiothérapie

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Je vous remercie de votre enseignement tout au long de mon internat. Votre rigueur et votre sens clinique m'ont beaucoup apporté. J'apprécie le Professeur autant que l'homme en ayant été l'un de mes confidents lors de ces 5 années parfois plus difficiles. Ces qualités humaines dans le service aussi bien qu'en dehors sont remarqués et appréciés de tous. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, de ma gratitude et de ma plus profonde considération.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL

Professeur en Chirurgie Cancérologique

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, de consacrer du temps à la lecture et à l'évaluation de ce manuscrit. J'ai pu profiter de votre savoir dès le début de mon internat où vous m'avez aidé pour ma première présentation scientifique. Votre accompagnement s'est poursuivi dans les différentes réunions cliniques et scientifiques où vous avez partagé votre savoir. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Pascal ESCHWEGE

Professeur en Chirurgie Urologique

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, de consacrer du temps à la lecture et à l'évaluation de ce manuscrit. Votre implication en curiethérapie est indispensable dans la diffusion et l'essor de cette technique et nous vous en remercions. J'ai eu la chance de faire votre connaissance plus personnelle et je garde en tête nos projets de recherche sur l'imprégnation hormonale, la croissance digitale et le cancer de prostate. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A ma directrice,

Madame la Docteure Anne Sophie BAUMANN

Docteur en Oncologie-Radiothérapie

Merci d'avoir accepté de me guider tout au long de ce travail. Merci également de m'avoir convaincu dans la salle de consultation numéro 2 de venir à Nancy, c'était probablement le meilleur choix. J'ai beaucoup appris de toi. Tes compétences et ta pédagogie m'ont été précieuses. Tu m'as permis de poser mes premiers grains et mes premières aiguilles : j'espère encore en planter des milliers. Trouve dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, de ma gratitude et de mon amitié.

**A mes collègues,**

**A mes amis,**

**A ma famille,**

Merci d'avoir participé, de près ou de loin, à ces 11 années de durs labeurs

## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque »

# Tables des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION EN FRANCAIS.....</b>	<b>15</b>
<b>ARTICLE .....</b>	<b>20</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>22</b>
<b>Materials and methods .....</b>	<b>23</b>
<b>Results .....</b>	<b>26</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>29</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>31</b>
<b>References .....</b>	<b>32</b>
<b>Tables and Figures.....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES EN FRANCAIS .....</b>	<b>43</b>
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE .....</b>	<b>46</b>



## INTRODUCTION EN FRANCAIS

### L'effet rebond du PSA des cancers de prostate du sujet jeune traités par curiethérapie à l'iode-125 n'est pas un facteur prédictif de rechute

Mots clés : Cancer Prostate / Rebond PSA / Patient jeune / Curiothérapie

Le cancer de prostate est le premier cancer de l'homme en France avec 56000 nouveaux cas selon les chiffres de l'InCa (projection de 2012). Le taux d'incidence (standardisé monde) en 2009 est de 99,4 pour 100 000 hommes et le taux de mortalité (standardisé monde) en 2012 est de 10,2 pour 100 000 hommes.

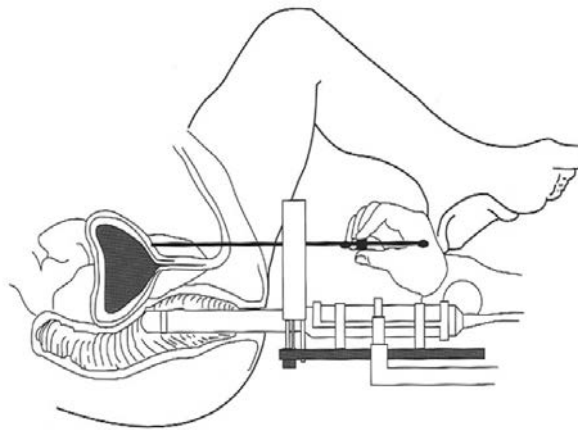
Les deux principaux facteurs de risques démontrés de cancer de prostate sont les facteurs génétiques (l'hérédité monogénique, rare 5 % des cas, et l'hérédité polygénique, prédominante 95 % des cas) et les origines afro-antillaises. L'exposition aux pesticides (butylane et terbufos principalement) est encore à démontrer.

Le diagnostic est souvent précoce avec une majorité de prises en charge curatives, cependant, par sa fréquence, la mortalité reste élevée avec 8500 cas par an. Le diagnostic est réalisé le plus souvent au stade infra-clinique grâce au dosage du PSA (Prostate Specific Antigene), examen couplé avec le toucher rectal. Un dépistage de masse n'est pas recommandé par la HAS (Haute Autorité de Santé). Le dépistage est actuellement individuel : à la demande du patient ou en présence de facteurs de risques. Une information éclairée doit être donnée au patient sur la réalisation du dépistage et sur les modalités thérapeutiques qui en découlent si des foyers cancéreux sont retrouvés.

Depuis une trentaine d'années, la prise en charge des cancers prostatiques localisés est majoritairement à visée curative. Les différentes modalités thérapeutiques curatives sont la

prostatectomie radicale, la radiothérapie externe et la curiethérapie. Certaines formes de cancers sont d'évolution plutôt lente plaçant la surveillance active comme une solution pour les cancers de bas risque avec une faible masse tumorale.

La curiethérapie exclusive peut être réalisée à bas débit de dose par l'implantation unique de 50 à 100 sources permanentes d'Iode 125 ou Palladium 103 ou à haut débit de dose par une ou plusieurs implantations (technique encore non validée hors protocole en France). Le traitement est réalisé sous anesthésie générale ou rachianesthésie au bloc opératoire par voie trans-périnéale avec contrôle échographique per-opératoire.



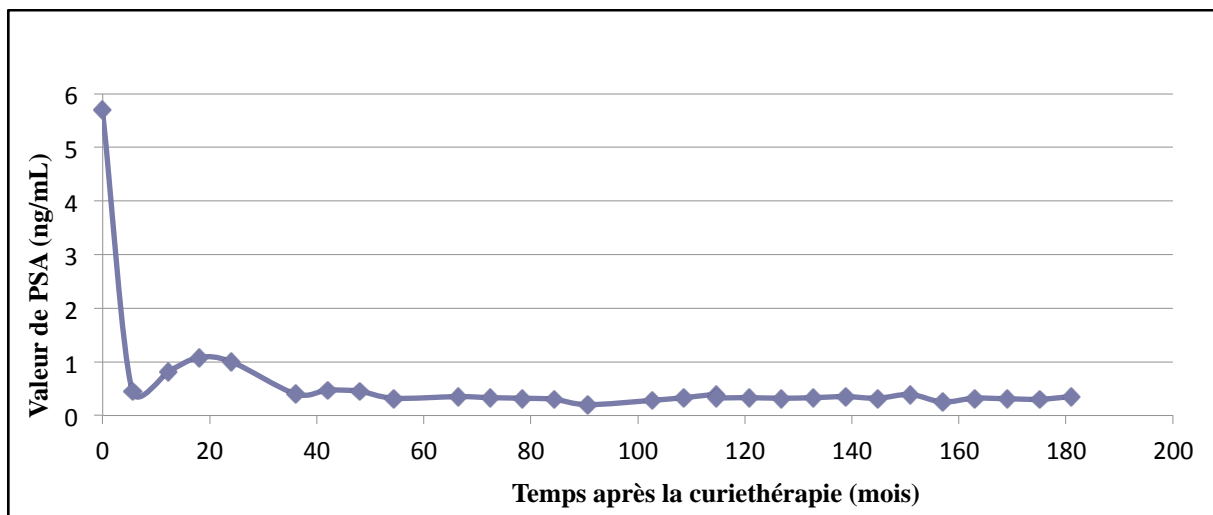
Représentation schématique de la position lors de la curiethérapie prostatique

La curiethérapie exclusive est validée pour des tumeurs de pronostic favorable ( $\leq$ pT2a, PSA < 10 ng/mL et score de Gleason  $\leq$  6 : grade groupe 1 OMS) ou avec un seul facteur de pronostic intermédiaire (PSA entre 10 et 15 ng/mL ou score de Gleason = 7 (3+4) grade groupe 2 OMS) selon la classification de D'Amico et al. Elle obtient des résultats comparables aux autres traitements de référence ; aussi bien pour le contrôle biologique que la survie spécifique. Il existe quelques limites à la réalisation de la curiethérapie : une taille de prostate supérieure à 50 centimètres cube au moment de l'implantation, une débitmétrie avec un débit maximum urinaire < 15mL/seconde, des signes fonctionnels urinaires irritatifs ou obstructifs gênants, les antécédents récents (inférieur à 6 mois) de résection trans-urétrale de

prostate, un espace inter-ischion trop étroit et les contre-indications à l'anesthésie générale si la rachianesthésie n'est pas réalisable .

Il existait une réticence à ce traitement chez les sujets jeunes (moins de 55-60 ans) à cause du caractère à priori plus agressif de la tumeur et un risque de rechute plus important compte tenu de la longue espérance de vie. En effet à 60 ans, l'espérance de vie de la population masculine en France est de 22,5 ans. Néanmoins, plusieurs études avec un suivi de 5 à 10 ans ont depuis validé cette technique chez ces patients.

La réponse au traitement est évaluée tous les 6 mois par l'examen clinique (toucher rectal) et biologique avec dosage du PSA plasmatique. On observe fréquemment une augmentation transitoire du PSA dans les 12 à 24 mois après curiethérapie appelé « effet rebond ». Cette ascension est suivie, sans aucune intervention thérapeutique, d'une décroissance.



Représentation graphique du suivi biologique chez un patient ayant présenté un rebond.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 1997 par Wallner et al. puis nommé en 2000 par Critz et al. chez les patients traités par radiothérapie externe avec un complément de dose par curiethérapie. Ce phénomène prédomine les deux premières années après la curiethérapie mais peut parfois être tardif. L'amplitude du rebond peut parfois dépasser le

nadir + 2 ng/mL sur plusieurs dosages, ce qui correspond aux critères de rechute biochimique de Phoenix. Sa méconnaissance ou son caractère anxiogène peuvent faire débiter à tort des investigations diagnostiques invasives (biopsies ) ou non (IRM, TDM, TEP-Choline) voire des investigations thérapeutiques : hormonothérapie ou traitement local de rattrapage.

La place de la curiethérapie exclusive a été présentée préalablement mais une augmentation du nombre de curiethérapie en complément de la radiothérapie externe dans les formes localisées de risque intermédiaire et haut risque va probablement intervenir dans les années à venir. Les praticiens seront plus confrontés à cet effet et il est nécessaire de communiquer dessus.

L'effet rebond concerne environ 30 % des patients après curiethérapie. Il serait un facteur prédictif favorable du risque rechute biologique. Le seul facteur prédictif de rebond retrouvé dans plusieurs études est l'âge avec une différence d'âge entre la population rebond et non rebond : il apparaît de façon plus fréquente chez les sujets jeunes (avant 55-60 ans). Aucune étude n'a cependant spécifiquement étudié cet effet dans cette population afin d'une part de décrire ce rebond et d'autre part de retrouver des facteurs prédictifs. Si des facteurs prédictifs étaient retrouvés, cela permettrait d'informer les patients et les praticiens de la survenue probable de ce phénomène.

Nous avons donc mené une étude rétrospective sur l'ensemble des patients traités par curiethérapie exclusive d'adénocarcinome de prostate de l'Institut de Cancérologie de Lorraine de 1999 à 2014 avec un suivi de 24 mois minimum. L'objectif principal de notre étude était de décrire l'effet rebond chez des patients de moins de 60 ans, et de rechercher secondairement des facteurs anatomopathologiques, cliniques et dosimétriques prédictifs du rebond de PSA chez ces patients. Nous avons également analysé nos résultats en terme de toxicité, de survie sans récurrence et de survie globale.

Soumission

Cet article est actuellement a été soumis à la revue Radiotherapy and Oncology, revue officielle de l'ESTRO ( European SocieTy of Radiotherapuy and Oncology )

## ARTICLE

# PSA bounce in young patients treated by Iodine 125 brachytherapy for prostate cancer is not a prognostic factor for relapse

Authors : J.CHARRET<sup>a</sup> / AS. BAUMANN<sup>a</sup> / P. ESCHWEGE<sup>b</sup> / JL. MOREAU<sup>c</sup> / V.BERNIER<sup>a</sup> / AT. FALK<sup>e</sup> / J. SALLERON<sup>b</sup> / D.PEIFFERT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54519 Vandoeuvre-lès-Nancy

<sup>b</sup>Département d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, F-54500 Vandoeuvre-lès-Nancy

<sup>c</sup>Département d'Urologie, Polylinique de Gentilly, F-54100 Nancy

<sup>d</sup>Département de radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, F-06000 Nice

<sup>e</sup> Institut de Cancérologie de Lorraine, Cellule Data-biostatistiques, F-54519 Vandoeuvre-lès-Nancy

Correspondant : AS. BAUMANN

Keywords : PSA Bounce / Prostate cancer / Young Patient / Brachytherapy

## **Abstract:**

### Background and Purpose:

The only prognostic factor of PSA bounce in prostate cancer found in several studies is a young age but has never been specifically studied in this subset of patient for long term results. Bounce characteristics, histological, clinical and dosimetric data in young patients were analyzed as well as their impact on toxicity and survival.

### Material and Methods:

This retrospective study included patients  $\leq 60$  years old treated by exclusive Iodine 125 brachytherapy with low or intermediary prostate adenocarcinoma. Exclusion criteria was a follow-up  $\leq 24$  months.

### Results

This study analysed 179 patients. Median age was 56 years (46-59 years). The median follow-up was 79 months (54 ;123). The bounce incidence was 56.8% [49.6% ;64.2%] at 5 years, inversely proportional to positive/total biopsies ratio (HR 0.98, 95% CI [0.97, 0.99]). Incidence of biochemical failure was 1.2%, IC 95% [0.3% ; 4.7%] at 5 years with no difference between the bounce and no-bounce group (HR 0.96, IC95% [0.25 ;3.58]). Bounce is an unfavorable prognostic factor for grade 2 and 3 urinary toxicities 6.67 [4.14; 10.76] ( $p < 0.001$ ).

### Conclusions

There was no correlation found between bounce and biochemical relapse given the low number of relapse in young patients

## **Introduction:**

Exclusive prostate adenocarcinoma brachytherapy by permanent implant is a standard treatment for favorable prognostic tumors (grade group 1 OMS) or with only one intermediate prognostic factor (Prostate Specific Antigen (PSA) between 10 and 15 ng/mL or Gleason score = 7 (3+4); grade group 2 OMS) in reference to D'Amico et al. [1-5].

The biochemical control and the specific survival are comparable to surgery or external beam radiotherapy.

Nevertheless, there was an initial reluctance to recommend this conservative approach for younger patients [6].

This was due to the more aggressive character of the tumor at diagnosis [7] and a higher cumulative risk of relapse given the life expectancy of 22.5 years in the general male population at 60 years [8]. Studies with follow-up from 5 to 10 years had validated this technique in this selected population [9-12].

Treatment response is evaluated by clinical and biological prostate specific antigen (PSA) every six months during follow-up. There is frequently a transitory PSA increase during the 12-24 months after implantation named bounce effect. It was described in 1997 and named in 2000 in patients treated by external radiation therapy and brachytherapy boost [13-14]. An androgen deprivation therapy or a local rescue treatment may be wrongly initiated since bounce can be wrongly, assimilated to a biochemical failure.

Bounce concerns approximately 30 % patients after brachytherapy in the general population. The only prognostic factor found in several studies is the young age [15-20]. It has never been specifically studied in patient under 60 years.

We studied bounce characteristics, histological, clinic and dosimetric predictive factors of bounce in patients younger than 60 years. We also assessed its effect on toxicity, tumor control and survival.



## Materials and methods

### *Patients and clinical characteristics*

In this retrospective study, all consecutive patient treated by 125 Iodine (I-125) implant monotherapy between 1999 and 2014 were retrieved from the hospital database. The eligibility criteria were an age lower than 60 years old at the time of surgery, a life expectancy greater than 10 years, histological proven prostate adenocarcinoma and a favorable prognostic tumor or only one intermediate prognostic factor, IPSS score <15 and maximum urinary flow  $\geq 15$  mL / second. Maximum acceptable prostate volume was  $\leq 60$  cc with the possibility of using androgen deprivation therapy (ADT) to reduce prostate volume  $\leq 50$  cc at the time of implantation.

Patients with a follow up under 24 months without information about cancer status were excluded

All patients were informed of the different options of treatment with their carcinologic and functional results. The majority of patient has had an implantation according to ProSeed technique with Mick Applicator® or with Nucletron Bard Sytem®. Three different radiation oncologists realized implants during this period (ASB, VB and DP)

According to the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 43 (TG-43) recommendations, 160 Gy was prescribed to the whole prostate without margins [21]. Dosimetric constraints were:  $D_{90}$  (dose to 90% of the prostate in Gy) prostate  $\approx 180$  Gy,  $V_{150}$  (volume of prostate receiving a minimum of 150 % of the prescribed dose) < 50 %,  $D_{30}$  urethra (dose to 30 % of the urethra) < 240 Gy and  $D_{1,3}$  cc rectum (dose maximal to 1,3 cubic centimeter of rectum) < 160 Gy. Alpha-blocker was prescribed for at least 2 months after implantation

According to the recommendations of ICRU 58 and the American Brachytherapy Society [22], we collected implantation average activity seed, number of peripheral and internal needle implanted, number of peripheral and internal seeds implanted, per-implantation ultrasound prostate volume,  $D_{90}$  prostate,  $V_{144}$  Gy prostate,  $V_{240}$  Gy prostate,  $D_{10\%}$  urethra,  $D_{30\%}$  urethra,  $V_{100\%}$  rectum(cc).

Clinical data collected consisted of : instauration ADT, number of biopsies, number of positive biopsies, total length of biopsies, length of positive biopsies (this data was not systematic reported at the early of 2000s) and PSA available in patient records.

Nadir was defined as the lowest PSA value observed during follow-up after brachytherapy. Nadir pre-bounce was defined as the last PSA value before the bounce. PSA bounce was defined as a rise of 0.2 ng/ml or more followed by a decline to or below the value of the plasma PSA before its rise with no intervention [14] [23]. The time period before bounce was defined by the time elapsed between the brachytherapy implant and the first PSA bounce (in months). The duration of the bounce was the elapsed time between the pre-bounce nadir and the first PSA with a value less than this nadir (in months). The bounce magnitude was defined by the difference in PSA value between the pre-bounce nadir and the bounce spike. The biological failure was defined according to the criteria of Phoenix: nadir + 2 ng / mL with several blood test spaced at least 3 months [24-25].

Urinary and digestive toxicities were assessed on each patient's visit with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4 (NCI CTCAE). Acute toxicities were toxicities occurring within the first 6 months of implantation and late toxicities those occurring after. IPSS score (International Prostate Symptom Score) and erectile function were also assessed. Patients had an evaluation every 6 months for the first 5 years then once a year.

All the data were collected in an electronic case record form (eCRF) with CleanWEB™ platform (Telemedicine Technologies S.A.S.). The medical records for patients were reviewed and information on disease status, PSA values and toxicity were collected retrospectively. This retrospective study was approved by the local institutional research ethics committee and registered with the French Data Protection Authority ("Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés"(CNIL)).

### *Statistical analysis*

Quantitative parameters were expressed by the median and range or by mean and standard deviation according to the normality of distribution assessed by the Shapiro-Wilks test.

Qualitative parameters were described by frequency and percentage. The incidence of bounce, biological failure, late toxicities and the overall survival were described using the Kaplan Meier method from time of treatment. Predictive factors of bounce or biological failure were assessed by univariate Cox proportional hazard model. Parameters with a p-value less than 0.1 were included in a stepwise multivariate Cox model. Comparisons of the nadir between bounce and no-bounce population and the delay to obtain this nadir were performed by a Mann Whitney U test. The impact of bounce on late toxicity was estimated with a Cox proportional hazard model with bounce as a time-dependent covariate. Relationship between an IPSS>12 and the bounce was investigated with a generalized linear mixed model with a logit link function in order to take into account the repeated measures during the all follow-up and their correlations for each patient. The same model was performed for the erectile function. Statistical analysis was performed by means of SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513) with a 2- tailed alpha risk of 0.05.

## Results

### *Population*

Patients' characteristics are reported in Table 1. Out of 198 patients corresponding to the inclusion criteria, 19 were lost to follow-up before 24 months because they had have a exclusive follow-up outside our institution. One hundred and seventy nine patients were included. Median age was 56 years inter-quartile range (54.58). Twenty-six patients (15%) received an ADT before brachytherapy with a median reduction of prostatic volume of 36 % (inter-quartile ratio (-56%; -10%)). The median follow-up was 79 months (54; 123).

### *Evaluation of bounce phenomenon*

One hundred and one patient had a bounce during the follow-up. Bounce cumulative incidence was 11.6% 95% confidence interval [6.9%; 16.1%] at one year, 50.8% [43.8%; 58.3%] at 2 years and 56.8% [49.6%; 64.2%] at 5 years (figure 1).

Predictive factors of bounce are reported in table 2. In univariate analyses, the bounce risk was inversely proportional to: the positive/total number of biopsies ratio (HR 0.98, 95% CI [0.97, 0.99]) and the average activity seed (HR 0.004, 95% CI [0;0. 91]). In multivariate analysis, only the positive/total number of biopsies ratio was significantly related to the bounce risk.

A total of 1803 PSA values was recorded with a median of 9 by patients (7; 12).

Pre-bounce nadir was 1.47 ng/mL (0.84; 2.32) and appeared within 7 months (6; 12).The median time to bounce was 14 months (13; 19) after implantation. Median PSA value at the bounce spike was 3.04 ng/mL (1.66; 4.54) corresponding to a median raise of 1.21 ng/mL (0.50; 2.14) compared to the pre-bounce nadir. Twenty-eight (34.6%) patients had a bounce superior to 2 ng/mL. Twelve patients (11.8%) had a bounce superior to the pre-treatment PSA bounce. The figure 2 represents the distribution of the 101 bounces magnitudes with threshold of 0.2, 0.4, 0.8 and 2 ng/mL. PSA Value lower than pre-bounce nadir was observed at 5 years in 90 patients with a median time of 22 months (15; 27) (Figure 3). Post-bounce median nadir was 0.08 ng/mL (0.01 ;0. 22), inferior to median pre-bounce nadir of 1.21 ng/mL (-2.27 ;-0. 73). It was obtained in 67 months (54; 91) after brachytherapy.

In the no-bounce population, median nadir was 0.05 ng/mL (0; 0.13) obtained in a median delay of 56 months (42; 98). There was no difference of nadir value between bounce and no-bounce population ( $p=0.076$ ). The median time to obtain the nadir in the no-bounce population was significantly lower than in the bounce population ( $p=0.042$ ).

The median time period to bounce was the same in patient with or without ADT (14 months (12.5; 19) vs. 14 months (13; 19),  $p=0.888$ ). There was no significant difference for the duration of the bounce with 21.5 months (18; 44) between patients with ADT versus 21 months (13; 27) in patient without ADT ( $p=0.574$ ). However, PSA spike value of ADT patients was significantly lower than no-ADT patients (1.78 ng/mL (1.22; 3.63) vs 3.16 ng/mL (1.77; 4.82),  $p=0.048$ ). The bounce magnitude was comparable (0.78 ng/mL (0.63; 1.85) vs. 1.22 ng/mL (0.44 ;2.28),  $p=0.577$ ).

#### *Biochemical Failure / Overall survival:*

During follow-up, 9 patients had a biochemical failure with a median delay of 117 months (60; 165). Incidence of biological failure was 1.2%, IC 95% [0.3%; 4.7%] at 5 years, 2.1% [0.7%; 6.4%] at 7 years and 5.3% [2.0% ;13.4%] at 10 years.

The biochemical failure risk was the same between the bounce population and no-bounce population (HR 0.96, IC95% [0.25; 3.58]).

With a median duration of 129 months (75; 145) 5 patients had both bounce and a biochemical failure. None of the 12 patients with a bounce superior to the pre-therapeutic PSA had a biochemical failure

There were 6 deaths during the follow up with only one specific to the prostate cancer. The 5-year overall survival was 99.3% [94.0%; 99.6%].

## *Toxicities*

### Acute toxicities:

Five patients (2.8%) experienced a grade 3 urinary toxicity, mainly obstructive requiring trans urethral incision or resection of the prostate. Seventy-three patients (40.8%) experienced a grade 2 urinary toxicity requiring drugs. No patient had an acute grade 2 or more gastrointestinal (GI) toxicity. Details of acute toxicities are reported in table 3.

### Late toxicities:

Incidence of grade 2 urinary toxicities was 33.5% [27.1%; 40.9%] at 12 months and 45.4% [37.3%; 51.8%] at 36 months. It consisted principally of medical prescription for irritative symptoms requiring the maintenance of an alpha-blocker. During the bounce, patient had significantly more grade 2 urinary toxicities (HR 2.35, IC95% [1.15 ;4.79]). At 36 months, incidence of grade 3 urinary toxicities was 3.3%[1.2% ;6.6%];it concerned 6 patients. No grade 3 GI toxicities were observed and one patient had a grade 2 GI toxicity (rectal bleeding). Of note, for the 11 patients with late and acute grade 3 toxicities, 4 evolved in grade 2, 6 in grade 0 and 1 was lost of follow-up.

One hundred and thirteen patients had an IPPS score evaluated at 6 - 9 month with a median value of 10 (6; 15) : 25 patients (22%) had an IPSS value > 15 and 15 patients (13%) between 12 and 15. During the follow up (116 patient analyzed), 70 patients (39%) had an IPSS>15 and 57 patients (31.8%) had at least an IPSS between 12 and 15.

In univariate analysis, bounce was a favorable prognostic factor for an IPSS score > 12 0.42[0.23; 0.79] (p=0.007). In multivariate analysis, bounce remained a favorable prognostic factor for an IPSS Score > 12 when adjusted with grade 2 and 3 urinary toxicities 0.44 [0.23; 0.86] (p=0,016). PSA bounce was an unfavorable prognostic factor for grade 2 and 3 urinary toxicities 6.67 [4.14; 10.76] (p<0.001).

During follow-up, 173 patients had their erectile function evaluated and one hundred twenty-six patients (73%) conserved it after brachytherapy. There was no correlation between erectile function and bounce presence (p=0.676).

## Discussion

Focusing in a large cohort of young patients with a median follow-up of more than 6 years, our study analyzed the bounce impact on patient outcomes. Several studies showed a higher biochemical free-survival rate (BFS) in bounce population [19] [26-29] or even an improvement of overall survival rate [30]. Given the scarce recurrences, our series did not find any difference in BFS between patients with or without bounce. The bounce seems to have no impact on the recurrence rate. A simple biological rise, even higher than 2 ng/mL during the first 2 years must be closely followed-up but should not be the sole factor to propose salvage treatment without histological or morphological evidence.

Many definitions of bounce thresholds are described. The threshold of 0,1 ng/mL was not retained in our study because it can be observed with a change of biological analysis laboratory or activity of the patient (prostatitis, physical activity or ejaculation) [31-35]. The threshold of 0.2 ng/mL was the most common threshold in the literature. A study performed a stratification of bounce according to age, for patients under 60 years the bounce rate was 57% comparable to our study [32]. A magnitude  $\geq 2$  ng/mL was also frequent (15 % of our global population), frequency reported in other studies ranged from 4 to 15.4% [36-41]. This threshold corresponds to the Phoenix criteria of biochemical relapse. To make the difference between relapse or bounce some authors proposed a modification of relapse criteria such as a bounce should not exceed the pre-therapeutic PSA [27]. This situation occurred in 7% of our patients without any relapse. A study proposed a threshold of nadir + 5 ng/ml in the first 24 months and 2ng/ml afterwards [42]. Our study like several others have found a significant difference between the delay bounce-brachytherapy and the delay biochemical relapse-brachytherapy. The median delay to have the bounce the literature did not exceed 26 months. In the first 2 years, rise up should be carefully followed without starting an inadequate and sometimes invasive relapse work up or salvage treatment as it could probably be a PSA bounces.

We found that the positives / total number biopsies ratio is inversely predictive of a bounce. This could be explained that the higher percentage of normal prostatic tissue could be linked to a bounce. The total length of positives / total length of total biopsies ratio was not found as a predictive factor of bounce but the smaller number of patient analyzed reduced the statistical power. Several explanations were suggested [43]. Late radio-induced prostatitis close to the seeds with an important V200 was correlated to an increase of the bounce risk [14] [44] [45]. Spectro-IRM during the bounce have found a higher metabolic activity

suggesting an inflammatory cause but it did not explain the increase of the phenomena in young people.

One of the assumptions was a higher frequency of sexual intercourse in the younger population with more ejaculations causing a PSA increase. This hypothesis has not been confirmed in a controlled study between a bounce and no-bounce population [15]. A greater CD3 and CD8 lymphocyte population in blood samples for the bounce population also suggested the imputability of inflammation. The authors suggested that the strength of the immune response decreases with age. [46]. We can suppose that more immune response translates into more inflammation and more bounce effects.

Urinary toxicities were the most represented. The frequency of grade 3 toxicity was comparable to those observed in literature between 0 et 12% [47-48]. The follow-up of these patients in our study showed that after urological treatment, the evolution was favorable. An increase of grade 2 urinary toxicities was observed during the bounce period associated with an IPSS score decrease. Given that patients with a bounce are more likely to be closely monitored, there might be a closer clinical evaluation with a higher rate of diagnosis of grade 2 toxicities. It probably engendered a very prompt drug initiation improving the IPSS score. Consequently, the bounce could not really be a risk factor for urinary toxicity but a reflect of inflammation.



## **Conclusion**

To our knowledge, this study is the first to evaluate the bounce in prostate cancer in the younger population subset. There was no correlation found between bounce and biochemical relapse given the low number of relapse in young patient. Bounce should be monitored without starting an inadequate and sometimes invasive relapse check up or a relapse treatment. In the context of the increased use of brachytherapy in prostate cancer notably in the younger population subset, physicians should be aware of the bounce effect.

## References

- [1] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, and Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2001; 51: 31–40.
- [2] Potters L, Morgenstern C, Calugaru E et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol* 2008; 179 : 20–24.
- [3] Stone NN, Potters L, Davis B et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007; 69 : 1472–1477.
- [4] Zelefsky MJ, Kuban D, Levy L et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007; 67 : 327–333.
- [5] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280 : 969–974.
- [6] Harlan L, Brawley O, Pommerenke F, Wali P, Kramer B. Geographic, age, and racial variation in the treatment of local/regional carcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol* 1995 ; 13 : 93–100.
- [7] Lin DW, Porter M, Montgomery B. Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer* 2009 ; 115 : 2863–2871.
- [8] Insee, La situation démographique en 2012.  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2120125>
- [9] Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2010 ; 77 : 1315–1321.
- [10] Gomez-Iturriaga Pina A, Crook J, Borg J, Lockwood G, Fleshner N. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged  $\leq 55$  years with favorable prostate cancer. *Urology* 2010 ; 75 : 1412–1416.
- [11] Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, and Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J. Urol* 2009 ; 181 : 1665–1671.

- [12] Merrick GS, Wallner KE, Butler W et al. Brachytherapy in men aged < or = 54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 ; 98 : 324–328, Aug. 2006.
- [13] Wallner KE, Blasko J, Dattoli MJ. Prostate brachytherapy made complicated. *Evaluating cancer status* 1997, 14.0–14.15.
- [14] Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J. Urol* 2000 ; 163 : 1085–1089.
- [15] Mitchell MD, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, and Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2008 ; vol. 88 : 102–107.
- [16] Naghavi AO, Strom TJ, Nethers K et al. Clinical implications of a prostate-specific antigen bounce after radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol* 2015 ; 20 : 598–604.
- [17] Patel N, Souhami L, Mansure J et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate prostate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014 ; 13 : 450–455.
- [18] Caloglu M, Ciezki J, Reddy C et al. PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011; 80 ; 735–741.
- [19] Bernstein MB, Ohri N, Hodge J et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *J. Contemp. Brachytherapy* 2013 ; 5 : 210–214.
- [20] Mazon R, Bajard A, Montbarbon X et al. Permanent 125I-seed prostate brachytherapy: early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. *Radiat. Oncol.* 2012 ; 7 : 46-57
- [21] Bice WS, Prestidge BR, Prete JJ, and Dubois DF. Clinical impact of implementing the recommendations of AAPM Task Group 43 on permanent prostate brachytherapy using 125I. American Association of Physicists in Medicine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1998 ; 40: 1237–1241.
- [22] Merrick GS, Zelefsky M, Sylvester K et al. Prostate Low-Dose Rate Task Group.” [https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/prostate\\_low-doseratetaskgroup.pdf](https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/prostate_low-doseratetaskgroup.pdf)
- [23] Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer *Semin. Urol. Oncol* 2000 ; 18 : 160–165.
- [24] Roach M 3<sup>rd</sup>, Hanks G, Thames H et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate

cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2006 ; 65 :965–974.

[25] Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 2008 ; 112 : 55–60.

[26] Ciezki J, Reddy C, Garcia J et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2006 ; 64 : 512–517.

[27] Patel C, Elshaikh M, Angermeier K et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004 ; 63 : 110–113.

[28] Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, Palmgren JE, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy--morbidity and outcome results. *Radiother. Oncol.* 2009 ; 91: 213–216.

[29] Mehta NH, Kamrava M, Wang PC, Steinberg M, Demanes J. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate monotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2013 ; 86 : 729–733.

[30] Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JGH, Frank SJ, van Vulpen M. Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2012 ; 82 ; 883–888.

[31] Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *J. Urol* 1996 ; 155: 1977–1980.

[32] Critz F, Williams W, Levinson A et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *J. Urol* 2003 ; 170 : 1864–1867.

[33] Morita M, Lederer JL, Fukagai T, Shimada M, Yoshida H. PSA bounce phenomenon after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi Jpn. J. Urol* 2004 ; 95 : 609–615.

[34] Tambas M, Agaoglu F, Iribas A et al. Conventionally Fractionated Volumetric Arc Therapy versus Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy: Quality of Life, Side Effects, and Prostate-Specific Antigen Kinetics in Localized Prostate Cancer. *Value Health Reg. Issues* 2016; 10 : 91–99.

[35] Tanaka N, Asakawa I, Fujimoto K et al. Minimal percentage of dose received by 90% of the urethra (%UD90) is the most significant predictor of PSA bounce in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy (LDR-brachytherapy) for prostate cancer. *BMC Urol* 2012; 12 : 28-34

[36] Hackett C, Ghosh S, Sloboda R et al. Distinguishing prostate-specific antigen bounces

from biochemical failure after low-dose-rate prostate brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy* 2014 ; 6 : 247–253.

[37] Anwar M, Weinberg V, Seymour Z, Hsu IJ, Roach M 3rd, and Gottschalk AR. Outcomes of hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer. *Radiat. Oncol.* 2016 ; 11: 8-15.

[38] Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2007 ; 69 : 426–433.

[39] Kanzaki H, Kataoka M, Nishikawa A et al. Kinetics differences between PSA bounce and biochemical failure in patients treated with 125I prostate brachytherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2015 ; 45 : 688–694.

[40] Kim HJ, Phak JH, Kim WC. Clinical outcomes of whole pelvis radiotherapy and stereotactic body radiotherapy boost for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol* 2016 ; 13 : 21-27.

[41] Singh AK, Guion P, Susil R et al. Early observed transient prostate-specific antigen elevations on a pilot study of external beam radiation therapy and fractionated MRI guided high dose rate brachytherapy boost. *Radiat. Oncol.* 2006 ; 1 : 28-32

[42] Ghilezan M, Park S, Ye H et al. A Modified Phoenix Biochemical Failure (BF) Definition to Account for PSA Bounce Phenomenon for Prostate Cancer Patients Treated with Brachytherapy (BT). *Proc. Am. Soc. Radiat. Oncol. 51st Annu. Meet.* 2009 ; 75 : S311.

[43] Chira C, Taussky D, Gruszczynski N et al. Unusually high prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: Searching for etiologic factors. *Brachytherapy* 2013 ; 12 - 603–607.

[44] Makarewicz R, Lebioda A, Terlikiewicz J, Biedka M, Wisniewski T. PSA bouncing after brachytherapy HDR and external beam radiation therapy: a study of 121 patients with minimum 5-years follow-up. *J. Contemp. Brachytherapy*, 2009 ; 1: 92–96.

[45] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003 ; 2:181–188.

[46] Yamamoto Y, Offord C, Kimura G et al. Tumour and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br. J. Cancer* 2016 ; 115 : 195–202.

[47] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol* 1999 ; 17 : 517–522.

[48] Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur.*

Urol 2002 ; 41: 427-433.

## Tables and Figures

Age (years) <i>med(IQR)*</i>	56 (54;58)
Gleason %	
≤ 6	165(92,2%)
=7	14(7,8%)
PSA Pre-Tx (ng/mL)*	6 (4.7;7.71)
Stade T % (No.)	
T1c ≤	162(90.5%)
T2a	17(9.5%)
Ratio lenght positives / lenght total biopsies *	4.11 (2.06;8.87)
Ratio positives / total number of biopsies *	16.67 (10;25.66)
ADT % (No.)	26(14.9%)
Average activity seed (MBq)*	15,17 (14,8;16,65)
Number of needles*	
Internal	7 (7;7)
Peripheral	15 (13;15)
Number of seeds *	
Internal	19 (16;21)
Peripheral	51 (44;59)
Prostate volume(cc) *	35.6 (29.5;41.9)
D90% prostate (Gy), *	180 (175;185)
V90 (%)*	99.8 (99.2;99.9)
V150 (%)*	43 (35;49)
D10 uretra (Gy)*	187.45 (180.7;196.78)
D30 uretra (Gy)*	180 (172;187)
V100 rectum(cc)*	0.02 (0;0.1)
* <i>Med(IQR)</i> : Median InterQuartil Range ; PSA pre-Tx : pre- treatment prostate-specific antigen ; ADT : androgen deprivation therapy ; MBq : Megabecquerel ; cc : cubic centimeters.	

**Table 1 : Histological, clinic and dosimetric characteristics of the 179 included patients**

	Univariate analyses		Multivariate analyses	
	HR and 95% CI	p	HR and 95% CI	p
Age	0.94 [0.87;1.04]	0.084		
Gleason				
≤ 6	1.15 [0.53;2.48]	0.719		
=7	1			
PSA pre-Tx	0.97 [0.89;1.06]	0.522		
Stade T				
T1c ≤	0.712 [1.14;0.57]	0.136		
T2a	1			
Ratio lenght positives / lenght total biopsies	0.98 [0.94;1.01]	0.149		
Ratio positives / total number of biopsies	0.98 [0.97;0.99]	<b>0.037</b>	0.98 [0.97;0.99]	<b>0.037</b>
ADT				
No	1	0.809		
Yes	0.93 [0.53;1.64]			
Average activity seed	0.004 [0;0.91]	<b>0.046</b>		
Number of needles				
Internal	1.04 [0.79;1.35]	0.785		
Peripheral	1.07 [0.95;1.20]	0.238		
Number of seeds				
Internal	1 [0.98;1.02]	0.996		
Peripheral	1 [0.98;1.02]	0.989		
Prostate Volume	0.99 [0.97;1.01]	0.316		
D90	1.02 [0.99;1.04]	0.121		
V90	1.04 [0.878;1.24]	0.629		
V150	1.01 [0.996;1.03]	0.127		
D10 uretra*	1.02 [1;1.03]	0.044		
D30 uretra	1.01 [0.99;1.03]	0.156		
V100 rectum	0.94 [0.57;1.58]	0.830		

HR : Hazard Ratio ; 95% CI : 95 % confidence interval ; PSA pre-Tx : pre-therapeutic prostate specific antigen ; ADT : Androgen Deprivation Therapy.

**\*Not include in multivariate analysis due to 41% (74) missing data**

**Table 2 : Predictive factors of bounce in univariate and multivariate Cox proportional hazard model for the 179 included patients.**



Table 3 : Distribution of maximal grade of urinary and gastro-intestinal toxicity		
	Urinary	Gastro-Intestinal
No toxicity	52.5%	97.2%
Grade 1	3.9%	2.8%
Grade 2	40.8%	0%
Grade 3	2.8%	0%
Grade 4	0 %	0%

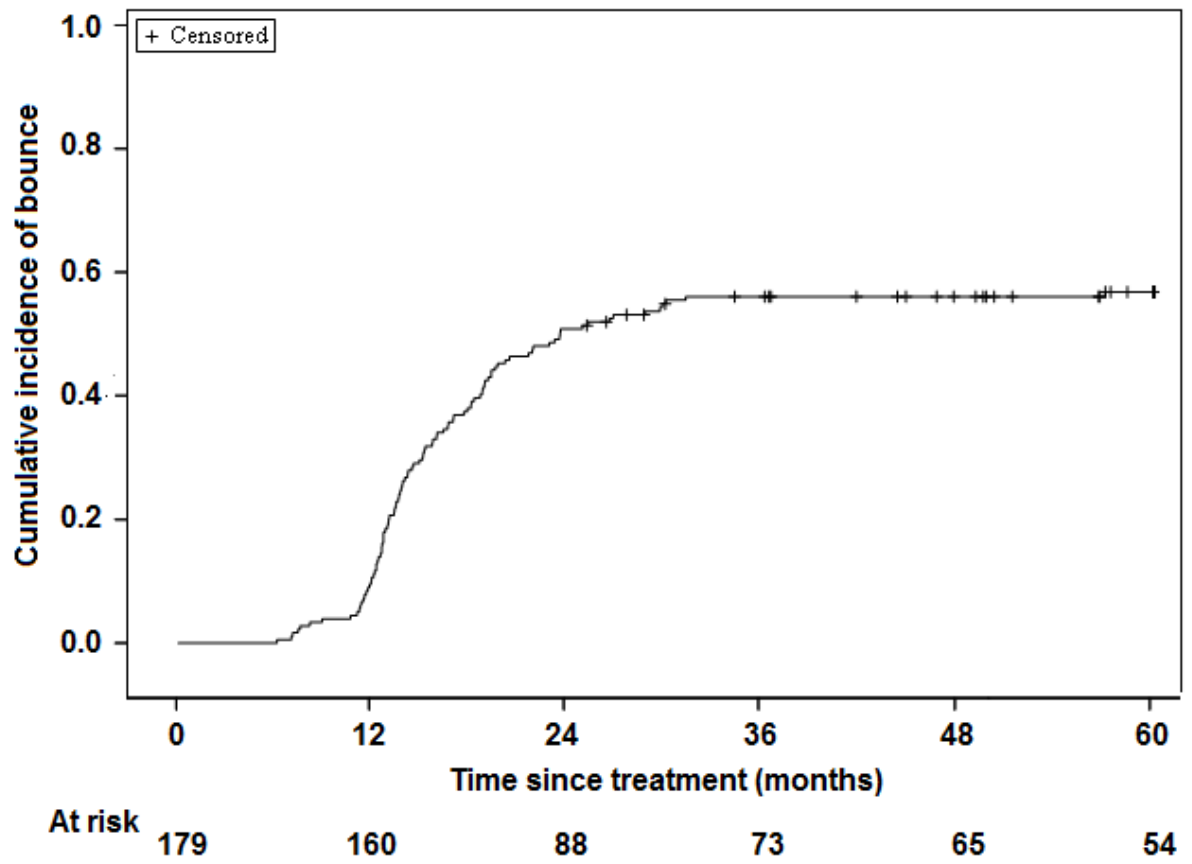


Figure 1 : Cumulative incidence of bounce since implantation

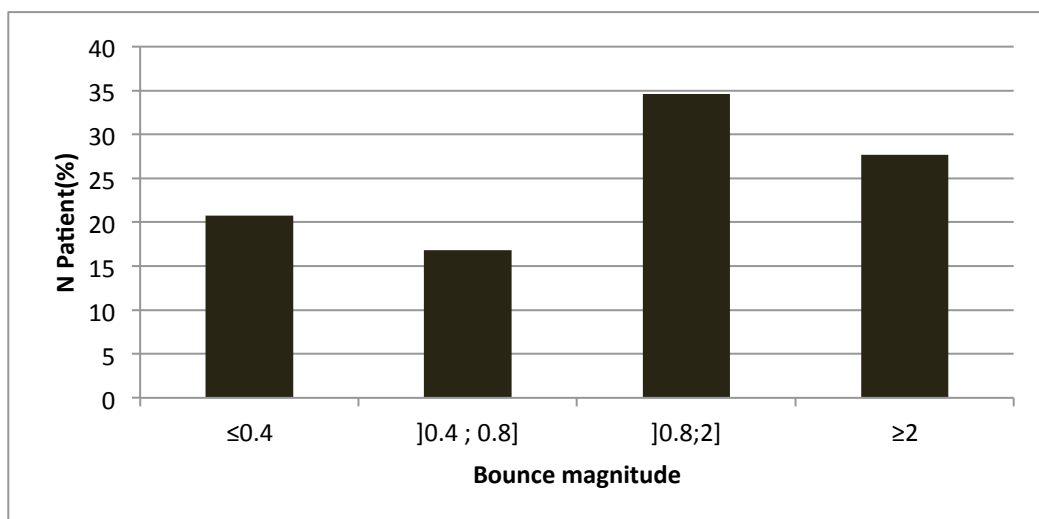


Figure 2 : Distribution of the bounces defined by the difference in PSA value between the pre-bounce nadir and the bounce peak (ng/mL)

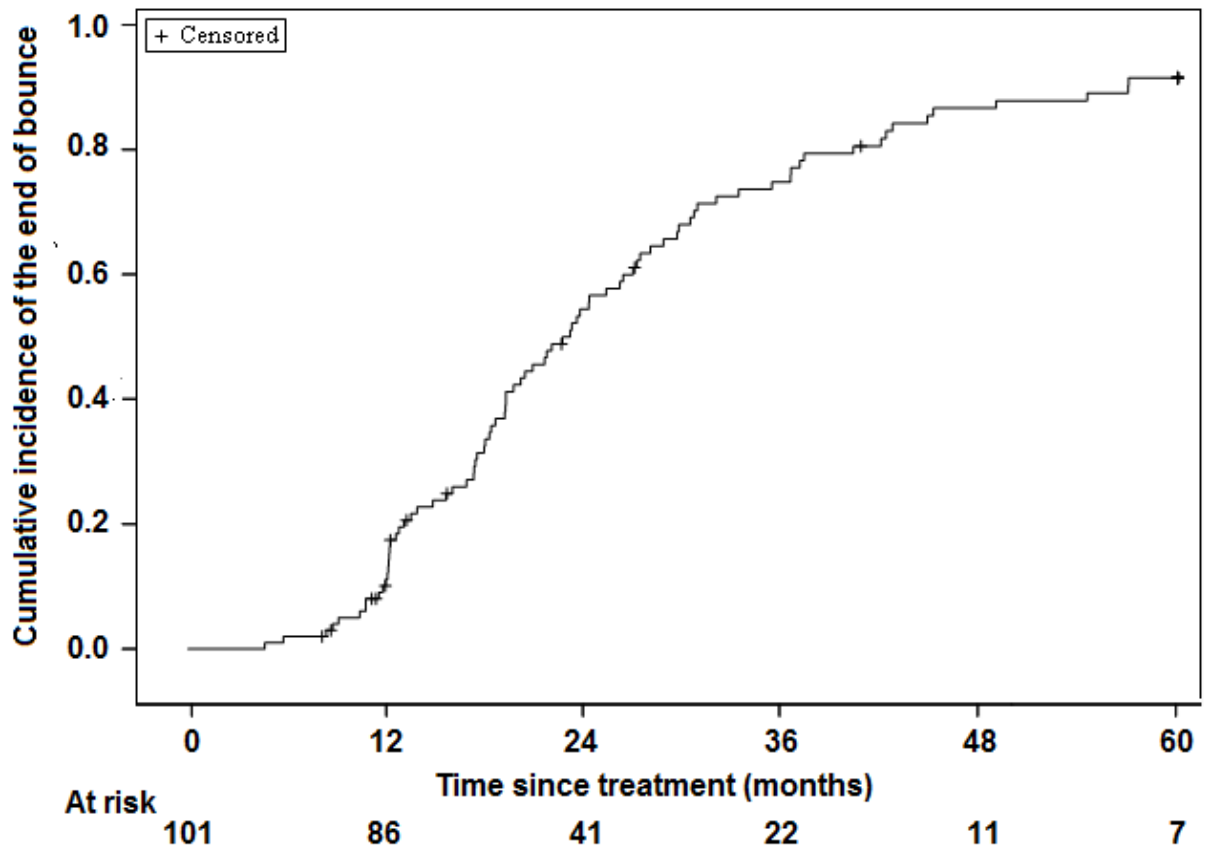


Figure 3 : Time to recovery after a bounce (from bounce beginning to nadir or lower spike to in the 101 patients who presented a bounce during follow-up).

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES EN FRANCAIS**

A notre connaissance, cette série est la première ayant exploré l'effet rebond sur une population de sujets jeunes uniquement.

Elle confirme les excellents résultats en terme de récurrence biochimique, confortant encore la place de la curiethérapie exclusive chez les patients jeunes atteints d'un adénocarcinome de prostate. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la récurrence biologique et le rebond compte-tenu du très faible nombre de récurrence. Les résultats en terme de toxicités urinaires sont bons, malgré certaines toxicités urinaires importantes de grade 3 pour lesquelles le suivi montre une évolution très favorable après prise en charge thérapeutique. Les résultats très satisfaisants sur les toxicités gastro-intestinales et sexuelles appuient également l'utilisation de la curiethérapie dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des cancers prostatiques du sujet jeune.

Notre étude a retrouvé comme seul facteur pronostic le rapport nombre de biopsies positives / nombre de biopsies totales. Il apparaîtrait qu'une faible masse tumorale serait un facteur pronostic de rebond. Cette hypothèse serait à conforter avec des comptes-rendus histologiques plus récents et plus informatifs.

Notre étude confirme également la fréquence des rebonds chez près d'un patient sur deux ainsi qu'une grande amplitude du rebond parfois supérieure au seuil des critères de rechute biochimique. Ceci doit être porté à la connaissance de tous les praticiens prenant en charge ces patients compte-tenu de leur fréquence et de leur innocuité, afin de ne pas déclencher une prise en charge diagnostique précoce inadaptée et parfois invasive. L'information du patient doit également tenir une place importante dans la consultation initiale afin de diminuer

l'anxiété liée à l'ascension du PSA. Ces éléments doivent être diffusés en raison de la place croissante que prend la curiethérapie seule ou en complément de la radiothérapie externe dans la stratégie de prise en charge des cancers de la prostate.



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

*Introduction:* Le seul facteur pronostique de rebond trouvé dans de multiples études est l'âge jeune mais sans jamais avoir été spécialement étudié. Nous avons étudié les caractéristiques du rebond ainsi que les facteurs prédictifs histologique, clinique et dosimétrique chez le sujet jeune. Nous avons également évalué ses effets sur la toxicité et la survie.

*Matériel et méthode:* Cette étude rétrospective a inclus les patients traités par curiethérapie exclusive d'un adénocarcinome de prostate avant 60 ans et avec un suivi supérieur à 24 mois.

*Résultats :* Cette étude a analysé 179 patients. L'âge médian était de 56 ans (46-59). Le suivi médian était de 79 mois (54 ;123). L'incidence du rebond était de 56.8% [49.6% ;64.2%] à 5 ans. Le rebond était inversement proportionnel au ratio nombre de biopsie(s) positive(s) sur nombre de biopsie(s) totale(s) (HR 0.98, 95% CI [0.97, 0.99]). L'incidence de la rechute biochimique était de 1.2%, IC 95% [0.3% ; 4.7%] à 5 ans et il n'y avait pas de différence entre la population rebond et non rebond (HR 0.96, IC95% [0.25 ;3.58]). Le rebond était un facteur pronostic défavorable de toxicités urinaires de grade 2 et 3 : 6.67 [4.14; 10.76] ( $p<0.001$ ).

*Conclusion :* Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le rebond et la rechute biochimique compte tenu du faible nombre de récurrence. Dans un contexte d'augmentation de l'usage de la curiethérapie dans les cancers de prostate notamment chez les sujets jeunes

---

**TITRE EN ANGLAIS :** PSA bounce in young patient prostate cancer treated by Iodine 125 brachytherapy

---

**THÈSE :** Thèse de médecine spécialisée Année 2017

---

**MOTS CLEFS :** Rebond / Cancer Prostate / Sujet jeune / Curiothérapie

---

### INTITULÉ ET ADRESSE

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY