



HAL
open science

Curiethérapie des adénocarcinomes de prostate de bon pronostic chez les sujets jeunes : suivi à long terme

Juliette Jacques

► **To cite this version:**

Juliette Jacques. Curiethérapie des adénocarcinomes de prostate de bon pronostic chez les sujets jeunes : suivi à long terme. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517088

HAL Id: hal-04517088

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517088v1>

Submitted on 22 Mar 2024

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2023

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Juliette JACQUES

Le 6 avril 2023

CURIETHERAPIE DES ADENOCARCINOMES DE PROSTATE DE BON PRONOSTIC CHEZ LES SUJETS JEUNES : SUIVI À LONG TERME

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Président du Jury

Monsieur le Professeur Pascal ESCHWEGE

Juge

Monsieur le Docteur Nicolas DEMOGEOT

Directeur de thèse

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Dr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUSSION et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Dr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne ROUYER-LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD
Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER
Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN
Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN
Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET

Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -

Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

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

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

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

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

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

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

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

2^e sous-section : Neurochirurgie

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

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : Médecine générale
Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -

2^e sous-section : Ophtalmologie
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE
Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : Médecine générale
Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie
Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : Physiologie
Docteure Iulia-Cristina IOAN - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : Parasitologie et mycologie
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2^e sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteure Maud D'AVENI - Docteur Julien BROSEUS

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA - Docteure Élise PAPE (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : *Psychiatrie d'adultes ; addictologie*

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie*

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : *Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*

Docteure Nicla SETTEMBRE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3^e sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD

4^e sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : *Oto-Rhino-Laryngologie*

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

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 notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur des universités – Praticien Hospitalier en Oncologie-
Radiothérapie

Responsable du Service Universitaire de Radiothérapie

Directeur Général de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de présider le jury de cette thèse.

Merci pour votre soutien sans faille tout au long de notre internat, merci pour votre bienveillance.

Vous trouverez dans ce travail l'expression de notre considération et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur ESCHWEGE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en urologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail de thèse.

Nous vous remercions pour la disponibilité dans le ce projet.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nicolas DEMOGEOT

Praticien Hospitalier en Oncologie-Radiothérapie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger et de juger cette thèse.

Merci pour votre encadrement tout au long de ces années, l'enseignement que vous nous avez apporté.

A titre personnel, merci pour ta bienveillance, ton accompagnement depuis le premier semestre de l'internat.

Aux membres du département de radiothérapie

A Céline et Eva, sans qui cette thèse n'aurait surement pas vu le jour, pour votre aide immense, et votre rigueur, merci.

Au Dr Jean Christophe FAIVRE, merci pour ton encadrement, ton engagement pour la formation des internes.

Au Dr Valérie BERNIER CHASTAGNER, pour votre enseignement notamment en pédiatrie.

Au Dr Maria JOLNEROVSKI, merci pour le binôme passé ensemble, pour l'enseignement de l'ORL et le maniement du fibroscope.

Au Dr Sophie RENARD, merci pour ton enseignement riche notamment de la curiethérapie. Merci pour ton encadrement dans la rédaction de notre article scientifique.

Au Dr Claire CHARRA-BRUNAUD, pour votre enseignement et votre gentillesse.

Au Dr Philippe ROYER, merci pour ce premier semestre en radiothérapie, merci pour la transmission de ta passion, pour la qualité de tes explications cliniques et dosimétriques.

Au Dr Anaïs STEFANI, merci pour ton enseignement, ta gentillesse et ta disponibilité.

Au Dr Jean François PY, merci pour ton côté pédagogue et toutes les explications que tu as pu m'apporter, notamment en gynécologie ou en digestif.

Au Dr Nicolas DEMOGEOT, (encore), merci d'avoir été mon mentor de l'internat, merci pour toutes les choses que tu m'as apprises et que tu vas encore nous apprendre.

Au Dr Mathilde CUENIN, merci pour les premiers moments de l'internat passés à tes côtés, merci pour ta bienveillance et ta bonté débordante, merci d'avoir été ma maman de l'internat.

Au Dr Marie BRUAND, ancienne co-interne, merci pour tes conseils et ta disponibilité.

Au Dr Nicolas MARTZ, merci pour ton sens de l'humour et ta bonne humeur.

Au Dr Selima SELLAMI et Johan MARTEL que je ne connais pas encore assez.

Au Dr Anne Sophie DIETMANN, merci pour la découverte de la curiethérapie de prostate et pour ton enthousiasme débordant.

Aux secrétaires du département de radiothérapie, Emmanuelle, Charlène, Hélène, Charline, Aude, Fatima, pour votre bonne humeur et l'ambiance réconfortante de votre bureau.

A l'ensemble des médecins médicaux de l'ICL, et plus particulièrement Émilie MEKNACI pour ton aide sur le recueil de données.

A toute l'équipe de manipulateurs en électroradiologie, et tout particulièrement à Julie MAZURIER, Magali BOUR, Anne ROPPERS et Amandine GRIMON pour votre enseignement de la dosimétrie, vos conseils et vos précieuses explications.

Et à toute l'équipe du 1^{er} DAUM, pour les 3 mois passés avec vous ainsi que les soirées en garde, merci.

A l'équipe d'oncologie médicale d'Épinal, aux médecins d'oncologie médicale et d'imagerie médicale de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Aux Drs Stéphane RUCK et Anne DIETEMMAN, merci pour ce premier semestre en oncologie, pour votre encadrement sans faille.

A l'équipe d'oncologie de l'hôpital d'EPINAL avec Émilie et Anne Claire, Coralie, Axelle, Myriam, Véronique, Joanne, Raoul, merci pour les moments passés ensemble.

Aux Docteurs Lionel GEOFFROIS, Céline GAVOILLE, Lionel UWER, Christelle CLEMENT-DUCHENE, merci pour votre enseignement de l'oncologie médicale.

A l'ensemble de l'équipe du 2G, merci pour ces 3 mois passés ensemble.

Aux Docteurs Philippe HENROT, Anne CHANSON, Bruno BOYER, Philippe TROUFFLEAU, Grégory LESANNE, Charline WAGNER et Jean Michel TRINH, merci pour ce semestre en radiologie, pour votre accueil chaleureux et la formation de qualité.

A toute l'équipe d'imagerie médicale de l'ICL, aux manipulateurs et aux secrétaires, merci pour ce semestre à vos côtés.

Et à tous les médecins de l'ICL, des services d'oncologie médicale, du SSSPO, de chirurgie, pour votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de mon internat.

A mes co-internes tout au long de ces semestres

A Asma, Helena, Isabella, Victor et Lucie, merci pour ce premier semestre et cette entraide pendant le COVID.

A Sally, Alex, Lina, Manou, Sébastien, Julia, Mazen merci pour les moments passés ensemble.

A Astrée, Solène, Camille, Laurianne et Claire, la girls team de radio, ce fut un plaisir d'être en stage avec vous, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Mention spéciale pour Camille et nos après-midi standard-IRM avec la traditionnelle pause thé.

A Olivier et Alizée, merci pour le semestre passé avec vous et les fous rires, j'ai hâte d'être à nouveau avec vous en stage, voire d'être votre chef. A Yassir et Constance, pour votre bonne humeur, hâte d'être en stage avec vous.

A mes co-internes d'oncologie médicale, Cassandre, Lauriane, Camille, Alizée, Victoire, Lauranne, Agathe, merci pour votre soutien pendant le semestre d'oncologie médicale.

Aux internes de radiothérapie fraîchement arrivés, Paul, Matthieu, Chloé et Arthur.

A Manon, merci pour le semestre de radiothérapie passé ensemble, merci pour les séances piscine et escalade.

A Camille, Edwige et Coralie : la team Galettes du 2^{ème} Gallé, pour les moments (pas toujours faciles) passés ensemble, les journées à thèmes du mardi, et les soirées truffes.

A Coralie, merci pour ton soutien et ta bonne humeur quotidienne, merci pour ton ingénuité en oncologie.

A mes piliers d'internat et de ma vie Nancéenne, Agathe, Emma, Céline et Ida, sur qui je pourrais toujours compter, merci d'être là. Hâte d'avoir un bureau toutes ensemble. Merci d'être mes amies.

A Agathe, merci pour ta franchise, et pour ta maîtrise de l'organisation de nos vacances traditionnelles bi annuelles. Hâte de repartir toutes ensemble.

A Emma, merci pour ta gentillesse, ton dévouement sans faille, et ta générosité.

A Céline, merci pour ta légèreté, ta bonne humeur toujours disponible pour faire la fête.

A Ida, j'admire ton courage, tu es une personne exceptionnelle.

A Alex, Martin et Adrien, merci pour les soirées passées ensemble et toutes celles à venir.

A mes amis

A la grande famille des poutres, merci à Alice, Mathilde, Margaux, Thibault, Jonas, Beytou, Laura, Antoine, Micka, Robin, Paul, François, pour ces premières années d'adulte passées ensemble, merci pour tous les souvenirs, et ceux à venir.

A Élise et Laurent, pour les 3 années lycéennes passées ensemble.

A Baudouin et Rodolphe, mes amis d'enfances.

A Malvina, mon binôme de l'externat, merci pour tes conseils précieux, merci d'être mon amie.

A mes co-externes de Strasbourg, Coralie, Axel et Quentin, même si l'internat nous a éloigné, merci pour ces années sur les bancs de la fac avec vous.

A ma famille et mes proches

A mes parents, merci pour votre éducation, votre confiance en moi et votre soutien dans tous mes projets.

A Salomé, ma petite sœur, qui me suis sur la voie de la médecine, merci tous les moments passés ensemble depuis notre plus jeune âge, je suis impressionnée par ta force de caractère et ton courage.

A Matthieu, mon petit frère devenu grand maintenant, je suis fière de ce que tu es devenu.

A mes grands-parents, Mamie Christiane et Grand Père, merci pour tous les moments passés ensemble notamment les vacances. A Mamie Marlène j'admire ton courage face à toute épreuve. A Papi René qui nous regarde depuis là-haut.

A mes oncles et tantes, Nicolas et Sandrine, Claire, Catherine, Franck, merci pour votre soutien.

A mes beaux-parents, Danielle et Lionel, et à Amélie, merci pour votre soutien tout au long de mes études, pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille.

A Lucas, qui peut maintenant passer inaperçu dans un groupe d'interne de radiothérapie. Merci de partager ta vie avec moi, et d'être venu me rejoindre à Nancy. Merci pour toutes les belles choses passées ensembles et toutes celles à venir.

SERMENT D'HYPOCRATE

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
LISTE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	22
I. Le cancer de la prostate	22
a) Généralités et épidémiologie	22
b) PSA (Prostate Specific Antigen)	22
c) Diagnostic et anatomopathologie	22
d) Classification d’Amico (7)	24
e) Modalités thérapeutiques	24
II. La curiethérapie	26
a) Généralités	26
b) La curiethérapie dans les cancers de la prostate	26
c) Modalités pratiques de la curiethérapie à bas débit de dose (Annexe 6).....	26
d) Dosimétrie	27
e) Contre-indications	29
f) Radioprotection.....	29
g) Effets secondaires	30
III. L’effet rebond	31
PRÉSENTATION SYNTHÉTIQUE DE L’ÉTUDE	32
I. Rationnel	32
II. Objectif	32
ARTICLE	34
I. RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	35
II. ABSTRACT	36
III. INTRODUCTION	37
IV. MATERIALS AND METHODS	38
V. RESULTS	40
VI. DISCUSSION	42
VII. CONCLUSION	44
VIII. REFERENCE	45
IX. TABLES AND FIGURES	48
X. ANNEXES	52
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	59
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXES	66

LISTE DES ABBREVIATIONS

PSA	Prostate Specific Antigen
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	International Society of Urological Pathology
TNM	Tumor Nodes Metastases
LDR	Low Dose Rate
HDR	High Dose Rate
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
ABS	American Brachytherapy Society
Gy	Gray
GEC	Groupe Européen de Curiethérapie
CC	Centimètre Cube
IPSS	International Prostate Symptom Score
AFU	Association Française d'Urologie
EBRT	External Beam Radiotherapy

INTRODUCTION

I. Le cancer de la prostate

a) Généralités et épidémiologie

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers chez l'homme en France, il représente 28% des cancers masculins et touche un homme sur huit. Il est la 3^{ème} cause de mortalité par cancer. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans (1).

Le dépistage de masse n'est pas recommandé par les différentes sociétés savantes (2).

b) PSA (Prostate Specific Antigen)

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer de la prostate. Il existe des variations intra individuelles significatives. Par ailleurs, toutes manipulations ou manœuvres à proximité de la prostate peuvent augmenter le PSA (rétention aigüe d'urine, sondage urinaire, toucher rectal, biopsie prostatique, pratique du vélo). Avant de retenir une valeur de PSA, cette dernière doit être confirmée par un nouveau dosage après un délais de 2 semaines minimum. Une consultation spécialisée est recommandée en cas d'élévation du PSA au-delà de 3-4ng/ml (3,4).

c) Diagnostic et anatomopathologie

La confirmation du diagnostic est obtenue après avoir réalisé des biopsies, indiquées en cas d'anomalie au toucher rectal, d'élévation du PSA au-delà de 3 ou 4ng/ml, ou encore d'anomalie à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) (5).

Bien que 95% des cancers de prostate soient des adénocarcinomes acinaires, il existe aussi quelques rares adénocarcinomes ductaux ou tumeurs neuro endocrines.

La classification anatomopathologique initiale de Gleason différencie 5 groupes pronostics d'adénocarcinome de prostate selon leur grade histologique. Le grade 3 correspond à des glandes de taille et de forme variable non fusionnées, le grade 4 correspond à des glandes fusionnées et le grade 5 correspond à la disparition de la structure glandulaire. Le score de Gleason correspond ensuite à la somme des 2 grades les plus représentés (6).

Groupes pronostiques selon Gleason

Gleason 6 (3+3)	Tumeur bien différenciée
Gleason 7 (3+4) ou (4+3)	Tumeur moyennement différenciée
Gleason 8 (3+5) ou (4+4) ou (5+3) Gleason 9 (4+5) ou (5+4) Gleason 10 (5+5)	Tumeur peu différenciée

Le score Gleason 7 portait à confusion car le traitement proposé est différent selon le grade majoritaire (3+4 ou 4+3).

Une nouvelle classification de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) de 2005 puis 2014 a été établie afin d'éviter la confusion liée au score Gleason 7 (3+4) ou (4+3) (6).

Groupes pronostiques selon ISUP 2014

ISUP 1	Gleason 6 (3+3)
ISUP 2	Gleason 7 (3 majoritaire)
ISUP 3	Gleason 7 (4 majoritaire)
ISUP 4	Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3)
ISUP 5	Gleason 9 ou 10

d) Classification d'Amico (7)

Le stade TNM clinique (Classification 2016 : Annexe 1), le score ISUP (2014) et le dosage du PSA permettent ensuite de classer les cancers de la prostate en trois groupes selon le risque de rechute biochimique après traitement focal (Annexe 2) :

- Le groupe à faible risque : T1c/T2a et ISUP 1 et PSA < 10 ng/mL ;
- Le groupe à risque intermédiaire : T2b ou ISUP 2/3 ou PSA entre 10 et 20 ng/mL ;
- Le groupe à haut risque : T2c/T3a ou ISUP > 3 ou PSA > 20 ng/mL.

Le groupe à risque intermédiaire est divisé en 2 sous-groupes (8) :

- Le groupe intermédiaire favorable : 1 seul facteur de risque intermédiaire parmi ISUP 2, T2b ou PSA compris entre 10 et 20 ng/mL, avec un pourcentage de biopsies positives < 50% ;
- Le groupe intermédiaire défavorable : 2 facteurs de risque intermédiaire ou 1 facteur et \geq 50% biopsies positives ou ISUP 3.

Dans le cas de cancers des prostate localisés, un bilan d'extension n'est recommandé que pour les risques intermédiaires défavorables ou les hauts risques.

e) Modalités thérapeutiques

Plusieurs modalités thérapeutiques existent selon le niveau de risque (3) (Annexes 3 à 5) :

- Pour le groupe à faible risque, la surveillance active est une option thérapeutique à proposer systématiquement (9), sinon la curiethérapie, la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe par modulation d'intensité voire stéréotaxique peuvent être proposées ;
- Pour le groupe à risque intermédiaire favorable les options thérapeutiques sont sensiblement les mêmes que pour le groupe à faible risque. Hormis la surveillance active, peuvent être proposées la curiethérapie, la chirurgie ou bien la radiothérapie externe par modulation d'intensité voire stéréotaxique ;

- Pour le groupe à risque intermédiaire défavorable, la chirurgie ou la radiothérapie externe par modulation d'intensité voire stéréotaxique associée à une hormonothérapie courte (6 mois) +/- un boost en curiethérapie sont les options thérapeutiques proposées ;
- Pour le groupe à haut risque, une radiothérapie externe par modulation d'intensité exclusive ou avec un boost en curiethérapie, voire une chirurgie dans le cadre d'un traitement multimodal, associée dans tous les cas à une hormonothérapie longue (24 à 36 mois) peuvent être réalisées.

II. La curiethérapie

a) Généralités

La curiethérapie (brachytherapy en anglais) est une technique d'irradiation ancienne consistant à introduire des sources radioactives au contact direct de la tumeur (10). Elle permet de délivrer une dose élevée aux tissus tumoraux tout en diminuant la dose reçue par les organes de voisinage. Les effets secondaires en lien avec l'irradiation des organes à risques (urinaires, digestifs et sexuels) sont donc moindres, comparés à la radiothérapie externe par modulation d'intensité.

b) La curiethérapie dans les cancers de la prostate

On distingue la curiethérapie à bas débit de dose (ou Low Dose Rate = LDR) via l'implantation définitive de grains d'Iode 125 radioactifs, et la curiethérapie à haut débit de dose (ou High Dose Rate = HDR) via l'implantation de vecteurs dans lesquels circulera par la suite une source radioactive d'Iridium 192 (11).

La curiethérapie à bas débit de dose peut être proposée dans les cancers de prostate de faible risque et certains cancers de prostate de risque intermédiaire favorable. La curiethérapie à haut débit de dose est, quant à elle, une possibilité thérapeutique pour les cancers de prostate de risque intermédiaire défavorable et de haut risque dans le cadre d'un boost associé à une radiothérapie externe par modulation d'intensité (12).

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la curiethérapie LDR.

c) Modalités pratiques de la curiethérapie à bas débit de dose (Annexe 6)

Elle se réalise au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou rachianesthésie, en position gynécologique, en présence du radiothérapeute, de l'urologue, d'un manipulateur en électroradiologie et d'un physicien. Une préparation rectale est réalisée la veille et le jour de l'intervention. Une sonde urinaire est mise en place afin de bien visualiser l'urètre à l'échographie.

La prostate est repérée grâce à un échographe endorectal, sur lequel vient se positionner une grille qui guidera l'implantation des aiguilles.

Une nouvelle mesure du volume prostatique ainsi que de la longueur de la prostate est réalisée en per opératoire pour anticiper le nombre d'aiguilles et le nombre de grains d'iode à implanter. Une feuille de route est complétée.

Puis l'urologue met en place les aiguilles tous les centimètres environ, d'abord les aiguilles périphériques puis les centrales. Leur position est reportée par le physicien sur la feuille de route. Un contrôle dans le plan sagittal permet de visualiser l'ensemble du trajet des aiguilles.

Une fois les aiguilles implantées, le curiethérapeute délimine le volume prostatique, l'urètre et la paroi antérieure du rectum (13). La délimitation de l'urètre correspond à un diamètre fixe de 5 mm centré sur la sonde urinaire. La vessie, le bulbe pénién et les vésicules séminales ne sont pas délimités en routine (11).

Deux types de grains d'iode existent, les grains libres ou les grains liés, mis en place avec l'applicateur de Mick (*Rapid Strand, AMERSHAM HEALTH, MEDI PHYSICS INC (USA)*). Les grains liés correspondent à l'enchaînement de petites capsules vides ou contenant l'iode radioactif.

d) Dosimétrie

Il existe des divergences quant aux recommandations de la dose prescrite à la prostate. La dose prescrite recommandée par l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), l'European Association of Urology (EAU) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) est de 144Gy (12). La dose prescrite recommandée par l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) et l'American Brachytherapy Society (ABS) est de 140 à 160 Gy (14).

Une dosimétrie prévisionnelle est réalisée au bloc opératoire avec le curiethérapeute et le physicien médical. Les aiguilles périphériques sont chargées en premier, puis les aiguilles centrales qui permettent de mieux traiter la base et l'apex de la prostate. La vue en 3D permet de vérifier que l'isodose prescrite englobe bien l'ensemble de la prostate et que les manchons de surdosage restent bien répartis et notamment à distance de l'urètre (Annexe 7).

Les objectifs et contraintes de doses recommandés par le Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) de l'ESTRO (12) et l'EORTC sont :

- Prostate $V_{100\%} > 95\%$ signifiant que plus de 95% du volume prostatique doit recevoir 100% de la dose prescrite.
- Prostate $V_{150\%} < 60\%$ signifiant que le volume prostatique recevant 150% de la dose prescrite doit être limité à 60%.
- Prostate $D_{90\%} > 145$ Gy signifiant que la dose reçue par 90% de la prostate doit être supérieure à 145 Gy, correspondant à la dose prescrite recommandée.
- Rectum $D_{2cc} < 145$ Gy signifiant que la dose reçue par 2 cc du rectum doit être inférieure à 145 Gy.
- Rectum $D_{0,1cc} < 200$ Gy signifiant que la dose reçue par 0,1cc du rectum doit être inférieure à 200 Gy.
- Urètre $D_{10\%} < 150\%$ signifiant que la dose reçue par 10% de l'urètre doit être inférieure à 150% de la dose prescrite.
- Urètre $D_{30\%} < 130\%$ signifiant que la dose reçue par 30% de l'urètre doit être inférieure à 130% de la dose prescrite.

Les contraintes de doses au rectum et à l'urètre permettent de limiter les risques de surdosage et donc de toxicités.

Si toutes les contraintes et objectifs sont acceptés par le curiethérapeute et le physicien, l'implantation peut alors débuter. Les grains d'Iode 125 sont mis en place via l'applicateur de Mick et sous contrôle échographique. En moyenne 60 à 80 grains sont implantés.

Une dosimétrie post opératoire, basée sur une image scanner est obligatoire après le geste. L'ESTRO privilégie de la réaliser entre 4 et 6 semaines pour permettre une réduction de l'œdème. Les mesures de la $D_{90\%}$, $V_{100\%}$ et $V_{150\%}$ sur cette nouvelle dosimétrie sont recommandées (15).

e) Contre-indications

Il existe des contre-indications, un haut volume prostatique peut rendre difficile une bonne implantation en raison de l'interférence avec l'arche pubien, classiquement la limite est fixée à 60 cc. L'utilisation d'hormonothérapie néo adjuvante afin de réduire le volume de la prostate n'est pas recommandée (11).

Par ailleurs, des troubles fonctionnels urinaires marqués peuvent être responsables de rétention aigue d'urine ou de signes irritatifs sévères après la curiethérapie. Une évaluation des symptômes du bas appareil urinaire via le score IPSS (International Prostate Symptom Score) est recommandée avant l'implantation. En cas de score IPSS \geq 15, une alternative thérapeutique à la curiethérapie doit être envisagée (16).

Une résection transurétrale de prostate plus de 6 mois avant la curiethérapie ou un antécédent de radiothérapie pelvienne ne sont pas des contre-indications absolues à la curiethérapie de prostate (11).

Enfin, la curiethérapie ne peut être réalisée que s'il n'existe pas de contre-indication à l'anesthésie ou à la position allongée.

f) Radioprotection

Dans le cadre d'un traitement HDR, il est nécessaire d'avoir accès à un bloc opératoire plombé. Il n'y a pas de précaution particulière pour l'implantation ni dans la suite du traitement, le patient ne contenant pas de source radioactive.

Pour la curiethérapie LDR quelques mesures de radioprotection sont à prendre en considération notamment pour le retour à domicile du patient.

La pénétrance du rayonnement étant limitée avec une dose délivrée aux organes à risque très faible, il n'y a pas de mesure de protection particulière pour le médecin curiethérapeute lors de l'implantation ni pour le patient à domicile.

Cependant, il est recommandé au patient de filtrer ses urines pendant le premier mois afin de récupérer un éventuel grain d'or implanté proche de la base de la vessie ou de l'urètre et qui pourrait être évacué par l'urine. Les rapports sexuels doivent eux aussi être protégés pendant le premier mois. Si un grain d'Iode 125 était évacué, le patient dispose

d'une petite cassette en plomb dans laquelle le placer à l'aide d'une pince à épiler. Les recommandations d'éviter d'approcher les enfants en bas-âge ou les femmes enceintes sont obsolètes (11).

g) Effets secondaires

La curiethérapie est souvent mise en avant pour sa bonne tolérance, notamment en terme d'effets secondaires tardifs.

Là où la chirurgie est responsable de 70 à 90% de troubles de l'érection et environ 30% d'incontinence urinaire à 1 an (17), la curiethérapie n'entraîne que 10 à 20% de troubles de l'érection et aucune incontinence urinaire (18). La toxicité urinaire est essentiellement représentée par des troubles fonctionnels obstructifs ou irritatifs dans les 3 à 6 premiers mois, prévenus en partie par l'administration systématique dès la sortie d'hospitalisation d'alpha bloquants type Tamsolusine.

Les toxicités digestives sont rares mais graves, avec notamment la rectite radique qui peut être prise en charge par laser ou plasma Argon. Les biopsies de la muqueuses rectales sont fortement déconseillées après un traitement par curiethérapie. Toute symptomatologie rectale (douleur, saignement...) doit faire l'objet d'un examen par le curiethérapeute avant toute investigation complémentaire.

III. L'effet rebond

Décrit pour la première fois en 1997 puis nommé en 2000 (19) chez des patients traités par radiothérapie externe ou curiethérapie, il correspond à une élévation transitoire du PSA, dans les 12 à 24 mois suivant la curiethérapie (20).

La définition du rebond correspond à une élévation transitoire du PSA de 0,2 ng/mL ou plus par rapport au nadir, suivie d'une décroissance jusqu'au nadir ou inférieure, sans intervention externe (19,21).

Il concerne environ 30% des patients après curiethérapie, et jusqu'à 60% chez les sujets jeunes (< 60 ans). De plus, il semble être inversement lié à la récurrence biochimique (22).

L'âge jeune semble être le seul facteur prédictif d'effet rebond (23).

Il peut être confondu avec une récurrence biochimique et conduire à l'introduction d'un traitement non nécessaire. La récurrence biochimique est définie par le critère de Phoenix et correspond à une élévation du PSA > 2 ng/ml par rapport au nadir sur plusieurs dosages espacés d'au moins 3 mois (24,25). Il arrive cependant que des effets rebonds dépassent le seuil de récurrence biochimique des dosages rapprochés tous les 3 mois peuvent alors être recommandés, certains auteurs suggèrent aussi que la récurrence biochimique ne doit pas être l'hypothèse principale tant que le PSA reste inférieur au PSA initial pré thérapeutique (26).

PRÉSENTATION SYNTHÉTIQUE DE L'ÉTUDE

I. Rationnel

Dans cette étude nous nous intéresserons aux cancers de prostate de bon pronostic traités par curiethérapie, et plus particulièrement chez les sujets jeunes.

L'enjeu du cancer de la prostate de bon pronostic est certes l'objectif de guérison mais aussi la surveillance au long terme.

En effet la plupart des traitements disponibles, que ce soit la curiethérapie, la chirurgie ou la radiothérapie externe avec modulation d'intensité permettent la guérison dans 95% des cas à 5 ans. En revanche il existe des récurrences tardives, 10 voire 15 ans après le premier traitement d'où la nécessité de surveillance du PSA à vie pour les détecter.

La détermination de facteurs prédictifs de récurrence est aussi un enjeu clé. Plusieurs études ont suggéré l'importance de la dose reçue par 90% de la prostate, ou encore l'âge jeune au diagnostic comme facteurs prédictifs de récurrences.

Chez les sujets âgés de moins de 60 ans, l'effet rebond quant à lui ne semble pas prédictif de récurrence biochimique (22,23,27).

II. Objectif

L'objectif principal de cette étude est de montrer que la curiethérapie pour des cancers de prostate de bons pronostics est une méthode efficace à long terme (10 voire 20 ans après le traitement), même dans une population jeune (< 60 ans). Nous avons donc étudié l'incidence de la récurrence biochimique à long terme ainsi que les facteurs prédictifs de récurrence.

Les objectifs secondaires correspondent à l'analyse de la survie globale, la survie spécifique, la survie sans maladie et la survie sans métastase. La tolérance du traitement fait partie elle aussi des objectifs secondaires, afin de montrer que la curiethérapie est une option thérapeutique bien tolérée.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur une cohorte de patients déjà existante de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, regroupant des patients de moins de 60 ans traités par curiethérapie entre 1999 et 2014 pour un adénocarcinome de prostate de bon pronostic. Le suivi à court terme de cette population a déjà fait l'objet d'une publication par Charret et al (23).

ARTICLE

BRACHYTHERAPY IN FAVORABLE PROGNOSTIC PROSTATE CANCER FOR MEN AGED UNDER 60 YEARS OLD: LONG TERM FOLLOW UP.

Juliette JACQUES^{1,2}, Didier PEIFFERT^{1,2}, Nassim SAHKI³, Nicolas DEMOGEOT¹.

¹ Department of Radiotherapy, Institut de Cancérologie de Lorraine, 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

² Université de Lorraine, Faculté de Médecine de Nancy, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

³ Biostatistic unit, Institut de Cancérologie de Lorraine, 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Corresponding author :

Juliette JACQUES

6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel : +33 383598427

e-mail address : j.jacques@nancy.unicancer.fr

I. RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Introduction : La curiethérapie est une option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge des adénocarcinomes de prostate de bon pronostic (risque faible et intermédiaire favorable). Les études de survie à long terme sont nombreuses en population générale. En revanche il existe peu de données concernant les hommes de moins de 60 ans. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la curiethérapie chez des patients de moins de 60 ans présentant un adénocarcinome de prostate de bon pronostic.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus dans cette étude rétrospective des patients âgés de moins de 60 ans au moment du diagnostic et traités par curiethérapie exclusive pour des adénocarcinomes de prostate de risque faible ou intermédiaire favorable, de 1999 à 2004 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Nous avons analysé l'incidence de la récurrence biochimique à 10 ans et 20 ans après curiethérapie, ainsi que ses facteurs prédictifs. Les critères de jugement secondaires concernaient les données de survie et les toxicités à 5 ans.

Résultats : L'âge médian des 177 patients inclus était de 56 ans (54-58). La durée moyenne de suivi était de 126 mois (97-172). L'incidence de la récurrence biochimique à 10 ans et 20 ans était de 5.4% et 17.9% respectivement. L'âge au moment du traitement (HR = 1.78 [IC 95% 1.19-2.65], p = 0.005), la D_{90%} à la prostate (HR = 1.08 [IC 95% 1.01-1.15], p < 0.021), et le nadir de PSA (HR = 51.8 [IC 95% 6.69-277], p < 0.001) ont été identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence biochimique. La survie globale à 10 ans et 20 ans était de 92.8% et 65% respectivement. La survie spécifique à 10 ans et 20 ans était de 99.3% et 94.1% respectivement. Aucune toxicité majeure n'a été rapportée.

Conclusion : Tout jeune patient présentant un adénocarcinome prostatique de bon pronostic peut bénéficier d'un traitement par curiethérapie. Une attention toute particulière doit être portée à l'effet dose (D_{90%} à la prostate) ainsi qu'au suivi du patient (nadir du PSA).

II. ABSTRACT

Introduction: Brachytherapy (BT) is a standard treatment for low and intermediate favorable risk prostate adenocarcinoma. There are few studies on young populations. We evaluated long term efficacy and toxicity for young patients following BT for low and intermediate favorable risk prostate cancer.

Materials and methods:

This retrospective study included patients aged ≤ 60 years treated with exclusive iodine BT with low or intermediate favorable risk prostate adenocarcinoma between 1999-2014 at Institut de Cancérologie de Lorraine.

Incidence of biochemical failure (BF) was studied at 10 and 20 years after BT. Survival data and late toxicities were also assessed.

Results:

This study analyzed 177 patients. Median age was 56 years (54-58). The median follow-up was 126 months (97-172). Incidence of BF at 10 and 20 years after BT was 5.4% and 17.9% respectively. PSA nadir (HR = 51.8 [95% CI 6.69–277], $p < 0.001$), age at treatment (HR = 1.78 [95% CI 1.19–2.65], $p = 0.005$) and prostate $D_{90\%}$ (HR = 1.08 [95% CI 1.01–1.15], $p < 0.021$) were identify as predictive factors of BF. Overall survival at 10 and 20 years after BT was 92,8 % and 65% respectively. Specific survival at 10 and 20 years after BT was 99,3% and 94,1% respectively. No major toxicity was recorded.

Conclusion:

Exclusive BT is a long-term effective treatment for young patients with low or intermediate favorable risk prostate adenocarcinoma.

III. INTRODUCTION

Brachytherapy (BT), surgery, or external beam radiotherapy (EBRT) are standard treatments for low risk prostate adenocarcinoma or intermediate favorable (1). The overall survival (OS) and the cancer specific survival (CSS) are approximately 80% and 90% at 12 years respectively (2,3), with no difference between BT, surgery or EBRT. Each of those treatments can be proposed even for younger patients. Nevertheless, BT is not available in all centers (4).

A transitory prostate specific antigen (PSA) elevation during the 12-24 months after irradiation is frequent especially after BT, named bounce effect (5). It concerns about 30% patients after BT, and up to 60% in the young population (< 60 years old). It does not appear to be predictive of biochemical failure (BF), even the contrary (6–8).

The main issue of low and intermediate favorable risk prostate cancers is the long term follow up. As they are slowly evolving disease, a reluctance can occurred more than 5 years after treatment (2,9). Expert recommendations suggest that PSA must be measured twice a year during the 5 first years, then once a year for life (1,10), to be able to detect recurrence 10 or even 20 years after initial treatment.

Late toxicities have to be considered in the treatment decision because of the long term survival (9,11,12).

The aim of this retrospective study is to evaluate long term efficacy and tolerance for young patients, following BT for low and intermediate favorable risk prostate cancer.

IV. MATERIALS AND METHODS

Patients and clinical characteristics

Patients were selected from Charret et al cohort (13) published in 2018, including all consecutive patients treated by BT with 125 Iodine implant monotherapy between 1999 and 2014 at the Institut de Cancérologie de Lorraine in Nancy. Eligibility criteria, BT procedure and follow up were detailed in the original article (Annexe 1).

According to the recommendations of International Commission for Radiation Units 58 and the American Brachytherapy Society (14), different BT characteristics were collected such as implantation average activity seed, number of peripheral and internal needle implanted, number of peripheral and internal seed implanted, preimplantation ultrasound prostate volume, $D_{90\%}$ prostate, $V_{144\text{ Gy}}$ prostate, $V_{240\text{ Gy}}$ prostate, $D_{10\%}$ urethra, $D_{30\%}$ urethra and $V_{100\%}$ rectum. We completed some value of the $D_{10\%}$ urethra, $D_{30\%}$ urethra which were missing. D_{2cc} rectum was added to data collection as recommended by the GEC-ESTRO-EORTC (15).

We updated clinical data in recording last PSA value and / or physician examination. Patients with PSA value anterior to 2021 were contacted by phone or email address to collect their last PSA value. In case of lack of answer, general practitioner or urologist were reached to have the last data information.

BF was defined according to Phoenix criteria : nadir + 2 ng/mL with several blood test spaced at least 3 months (16,17). Nadir was defined as the lowest PSA value observed during follow-up. Nadir pre-bounce was defined as the last PSA value before the bounce. For each BF, the date and the PSA value at failure, the presence or absence of reluctance lesion, and the treatment delivered were detailed.

We completed the record concerning toxicities with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (18). Acute urinary and digestives toxicities which occurred within the first 6 months were already assessed. We collected late toxicities 5 years after BT. Erectile dysfunction was classified into different grades from 0 corresponding to no erectile dysfunction, to 4 corresponding to failure of every treatment.

All data were collected in an electronic case record. This retrospective study was approved by the local institutional research ethics committee and registered with the

French Data Protection Authority (“Comission Nationale de l’Information et des Libertés”).

Statistical analysis

Quantitative parameters were expressed by the median and range or by mean and standard deviation. Qualitative parameters were described by frequency and percentage.

Quantitative parameters were compared with a bivariate analysis with Wilcoxon-Mann-Whitney.

OS was defined as the time interval between treatment and death of any cause. CSS was defined as the interval between treatment and cancer-related death. Disease free survival (DFS) was a composite variable, defined as the time interval between treatment and failure (BF or reluctance lesion) or death (all causes), whichever occurs first. Metastasis free survival (MFS) was a composite variable defined as the time between treatment and metastasis failure or death (all causes), whichever occurs first.

The primary outcome was incidence and predictive factors of BF, secondary outcomes were OS, CSS, DFS, MFS and incidence of late toxicity.

BF and survivals were described using Kaplan-Meier method from time of treatment. The comparison of survival curves was carried out by the Log-rank test.

Predictive factors of BF were assessed by univariate Cox proportional hazard model. Parameters with a p-value less than 0.1 were included in a multivariate Cox model, as well as prognosis factors described in the literature (age, bounce, original PSA, D_{90%}). The final model is refined by the Stepwise selection procedure. The impact of bounce on BF and late toxicity was estimated with a Cox proportional hazard model with bounce as a time-dependent covariate. The results are presented in the form of hazard ratios adjusted with the 95% confidence interval. P-values < 0,05 were considered statistically significant.

Statistical analysis was performed using RStudio software, version 2022.07.2+576.

V. RESULTS

Population

Patient's characteristics are reported in Table 1. Of the one hundred and seventy nine patients included in Charret et al (13) cohort, 2 were excluded because they didn't fulfilled the criteria to undergo BT (10). One hundred and seventy-seven patients were included. Median age was 56 years (54; 58). The median follow up was 126 months (97; 172).

One hundred patients (56.5%) had a bounce during the follow-up. In univariate analysis the bounce risk was inversely proportional to the positive/total number of biopsies ratio, however in multivariate analysis, no bounce predictive factor was found.

PSA Nadir was not different between bounce and no-bounce population. However, median time to reach PSA nadir was longer in the bounce population with 60 months (42; 96) versus 74 months (57; 102) in the no bounce population.

Incidence and predictive factors of BF.

BF at 10 and 20 years after BT was 5.4 % (+/- 1.9%) and 17.9% (+/- 5.4%) respectively (Figure 1a).

Predictive factors of BF are reported in Table 2. In univariate analysis, the BF was correlated with PSA nadir (HR = 4.46, [95% CI 2.52-8.27], $p < 0.001$), the time to reach the PSA nadir (HR = 0.95 [95% CI 0.93-0.98], $p < 0.001$) and to the prostate D_{90%} (HR = 1.08 [95% CI 1.01-1.15], $p < 0.021$) which were continuous data.

In multivariate analysis, only PSA nadir (HR = 51.8 [95% CI 6.69-277], $p < 0.001$), prostate D_{90%} (HR = 1,18 [95% CI 1.09-1.27], $p < 0.001$) and age at treatment (HR = 1.78 [95% CI 1.19-2.65], $p = 0.005$) were significantly associated with BF (continuous data).

There was no-significant difference in BF between bounce and no-bounce population ($p=0.6$).

OS, CSS, DFS, and MFS.

OS at 10 and 20 years after BT was 92.8 % (+/- 2.2%) and 65% (+/- 10.4%) respectively (Figure 1b). CSS at 10 and 20 years after BT was 99.3% (+/- 0.7%) and 94.1% (+/- 3.9%) respectively (Figure 1c).

No significant difference was found after stratification on bounce effect, stage (T1 versus T2), Gleason score (7 or \leq 6), percentage of positive biopsy (> 50%), or pretreatment PSA (> 10ng/ml).

DFS at 10 and 20 years after BT was 88.1% (+/- 2.7 %) and 63% (+/- 7.2%) respectively (Figure 1d), with a significant difference after stratification on tumoral stage (T1 versus T2). No significant difference was found after stratification on bounce effect, Gleason score (7 or \leq 6), percentage of positive biopsy (> 50%) or pretreatment PSA (> 10ng/ml).

MFS at 10 and 20 years after BT was 92.2% (+/- 2.2%) and 65.7% (+/- 10.5%) respectively (Figure 1e) with no significant difference after stratification on bounce effect.

Toxicity at 5 years

Incidence of urinary toxicities at 5 years after BT concerned 17 patients (9.6%), 11 patients (6.2%) and 1 (0.56%) patient for grade 1, 2 and 3 urinary toxicities respectively (Table 3). It consisted principally of alpha-blockers prescription for irritative symptoms.

Bounce effect seemed to be correlated with grade 2 or more urinary toxicities, but it was not statistically significant (HR = 1.99 [95% CI 0.92–4.32], p = 0.081).

No grade 4 toxicities were recorded.

Erectile function was evaluated for 167 patients, 135 patients (80.1%) didn't presented erectile dysfunction or grade 1 erectile dysfunction.

Details of toxicities are reported in Table 3.

VI. DISCUSSION

In this cohort of young patients with long term follow up, BT was an effective treatment for low and intermediate favorable risk prostate adenocarcinoma. This curative treatment should be proposed even in the young population (19).

We identified predictive factors of BF. First, a low radiation dose covering 90% of the prostate volume (prostate $D_{90\%}$) was significant associated with BF which concord with Viktorin-Baier and al study (23). It had been demonstrated that high dose rate irradiation provided a better biochemical outcome but with greater toxicity, especially concerning the rectum which is a sensible organ to high dose (24). The current recommendations is a prostate $D_{90\%} > 145\text{Gy}$ with the respect of $D_{2\text{cc rectum}} \leq 145\text{ Gy}$ (15). Second, young age at treatment was also significantly related to BF. Others studies had suggested that prostate adenocarcinoma seemed to be more aggressive in young population (25,26), but first and foremost this population of men under 60 years had a higher cumulative risk of relapse given their life expectancy of 22.9 years in the general mal population at this age (27). Third, we identified PSA nadir and time to PSA nadir as predictive factors of BF. Wenzel et al suggested a cut off of 24 months to reach the PSA nadir, otherwise BF-free survival was significantly shorten (28). Moreover, PSA at 4-8 weeks post treatment had been exposed by Callaghan et al as a novel predictor of BF. In their population of low risk prostate cancers undergoing low dose rate BT, PSA at 4-8 weeks post treatment under 2.0 ng/ml was significantly associated with a better BF-free survival rate (29). In addition, Salgado et al identified PSA doubling time at reluctance as prognostic factor for DFS and MFS (30).

Concerning survival rates (OS, CSS and DFS), our study was equivalent even superior to others in the literature without age limitation criteria, such as Langley et al and Uribe et al (12,20). This could be explained for OS and CSS, by the fact that our population was composed only by men aged under 60 years old. We recorded MFS as recommended by Jackson et al (21) and Xie and al (22) who demonstrated that MFS is a strong surrogate of OS in localized prostate cancer. However, we only registered 2 metastasis failure which

died during follow-up. Because of the limited number of events in our study we could not confirmed this connection between MFS and OS.

In term of toxicities, in our study, BT was well tolerated with few urinary dysfunctions at 5 years. Studies comparing treatment option for localized prostate cancer highlighted that men undergoing BT reported worse incontinence and sexual dysfunction comparing to prostatectomy, with a better quality of life (31,32).

We failed to demonstrate a significant difference in BF between bounce and no-bounce population. Contrary to Hinnen et al (33) which observed a 70% BF risk reduction in patients experiencing a bounce. Others studies even showed an improvement of OS rate (8,34). This potential benefit of PSA bounce seemed to be particularly pronounced in Afro-American population (35).

There was some explanations of this results such as the poor number of reluctance events and the fact that our cohort was a retrospective one. We could not conclude that there was no impact of bounce effect on BF. Others prospective studies with bigger number of inclusions should be elaborate.

VII. CONCLUSION

This study highlighted the long-term efficacy of exclusive BT for young patients suffering low or intermediate favorable risk prostate cancer. Predictive factors of BF should be carefully monitored such as PSA nadir in this population with a long-term life expectancy.

VIII. REFERENCE

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–62.
2. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1;51(1):31–40.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
4. Hannoun-Lévi JM, Chand MÈ, Blanchard P, Chargari C, Escande A, Pierrat N, et al. [Brachytherapy in France in 2020: State of the art and perspectives from the Groupe curiethérapie de la SFRO]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2020 Dec;24(8):876–81.
5. 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 Apr;163(4):1085–9.
6. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 May;91(2):213–6.
7. Bernstein MB, Ohri N, Hodge JW, Garg M, Bodner W, Kalnicki S, et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2013 Dec;5(4):210–4.
8. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology*. 2004 Jan;63(1):110–3.
9. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S20-24.
10. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2022 Nov;32(15):1275–372.
11. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1665–71; discussion 1671.
12. Uribe-Lewis S, Uribe J, Bourke V, Deering C, Higgins D, Mehta S, et al. Long-term survival after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: the Royal Surrey experience. *BJU Int*. 2022 Jun;129(6):723–30.
13. Charret J, Baumann AS, Eschwege P, Moreau JL, Bernier V, Falk AT, et al. Prostate-specific antigen bounce in patients treated before 60 years old by iodine 125 brachytherapy for prostate cancer is frequent and not a prognostic factor. *Brachytherapy*. 2018;17(6):888–94.
14. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided

- permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6–19.
15. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2022 Feb;167:244–51.
 16. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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 Jul 15;65(4):965–74.
 17. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2008;112(1):55–60.
 18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009;
 19. 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 Aug 1;77(5):1315–21.
 20. Langley SEM, Soares R, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jan;121(1):38–45.
 21. Jackson WC, Tang M, Schipper MJ, Sandler HM, Zumsteg ZS, Efsthathiou JA, et al. Biochemical Failure Is Not a Surrogate End Point for Overall Survival in Recurrent Prostate Cancer: Analysis of NRG Oncology/RTOG 9601. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Sep 20;40(27):3172–9.
 22. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Sep 20;35(27):3097–104.
 23. Viktorin-Baier P, Putora PM, Schmid HP, Plasswilm L, Schwab C, Thoeni A, et al. Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry. *BJU Int*. 2020 Jun;125(6):827–35.
 24. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056–63.
 25. Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ. Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? *Br J Urol*. 1984 Aug;56(4):391–6.
 26. Tjaden HB, Culp DA, Flocks RH. CLINICAL ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE IN PATIENTS UNDER 50 YEARS OF AGE. *J Urol*. 1965 May;93:618–21.
 27. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291>
 28. Wenzel M, Dariane C, Saad F, Karakiewicz PI, Mandel P, Chun FKH, et al. The impact of time to prostate specific antigen nadir on biochemical recurrence and mortality rates after radiation therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2022 Feb;40(2):57.e15-57.e23.
 29. Callaghan CM, Wang L, Alluri A, Lauve A, Boyer C, Russell W. Low-dose-rate prostate brachytherapy: 4-8 week postimplant prostate-specific antigen a novel predictor of biochemical failure-free survival. *Brachytherapy*. 2017;16(6):1119–28.
 30. Resende Salgado L, Rhome R, Oh W, Stone N, Stock R. Prostate-specific antigen doubling time is a significant predictor of overall and disease-free survival in patients with prostate adenocarcinoma treated with brachytherapy. *Brachytherapy*.

2018;17(6):874–81.

31. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):149–63.

32. Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, Kim J, Pettaway CA, Pugh TJ, et al. Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int*. 2018 Apr;121(4):540–8.

33. Hinnen KA. Prostate Specific Antigen Bounce Is Related to Overall Survival in Prostate Brachytherapy. 2012;82(2):6.

34. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 1;100(1):59–67.

35. Slade AN, Dahman B, Chang MG. Racial differences in the PSA bounce in predicting prostate cancer outcomes after brachytherapy: Evidence from the Department of Veterans Affairs. *Brachytherapy*. 2020;19(1):6–12.

IX. TABLES AND FIGURES

Table 1: Histological, clinical and dosimetric characteristics of the 177 included patients.

Age (years)	56 (54;58)
Gleason	
≤ 6	163 (92)
= 7	14 (7.9)
PSA Pre Tx (ng/ml)	6.0 (4.7;7.7)
Stade	
≤ T1c	160 (90.04)
= T2	17 (9.6)
Ration length positives/length total biopsies	4.08 (2.04;8.93)
Bounce	100 (56.5)
D _{90%} prostate (Gy)	180 (175;185)
D _{10%} urethra (Gy)	188 (180;197)
D _{30%} urethra (Gy)	180 (173;187)
D _{2cc} rectum (cc)	98 (87;109)

Result: median ± interquartile range or frequency (percentage)

PSA Pre Tx = pretreatment prostate specific antigen

Table 2: Predictive factors of biochemical failure in univariate and multivariate Cox proportional hazard model for the 177 included patients.

	Hazard ratio [95% CI] in univariate analysis	<i>p-value</i>	Hazard ratio [95% CI] in multivariate analysis	<i>p-value</i>
Age *	1.17 [0.93; 1.48]	0.2	1.78 [1.19; 2.65]	0.005
Stage T				
T1	644 [0; inf]	0.9		
T2	2741 [0; inf]	0.9		
Gleason				
6	0.91 [0.56; 1.48]	0.7		
≥ 7	1			
PSA pre-Tx *	1.19 [0.96; 1.48]	0.12		
ADT	1.28 [0.35; 4.63]	0.7		
Ratio length positives/length total biopsies *	0.97 [0.90; 1.05]	0.5		
Ratio positives/total number of biopsies *	1.02 [0.99; 1.04]	0.2		
Prostate D _{90%} *	1.08 [1.01; 1.15]	0.021	1.18 [1.09; 1.27]	< 0.001
Prostate V ₁₆₀ *	1.44 [0.90; 2.28]	0.13		
Prostate V ₂₄₀ *	1.01 [0.96; 1.05]	0.8		
D _{10%} Urethra *	1 [0.98; 1.02]	0.8		
D _{2cc} rectum *	1 [0.96; 1.05]	0.9		
PSA Nadir *	4.56 [2.52; 8.27]	< 0.001	51.8 [9.69; 277]	< 0.001
Time to Nadir *	0.95 [0.93; 0.98]	< 0.001		
Bounce	1.34 [0.45; 4.01]	0.6	1.37 [0.46; 4.12]	0.6

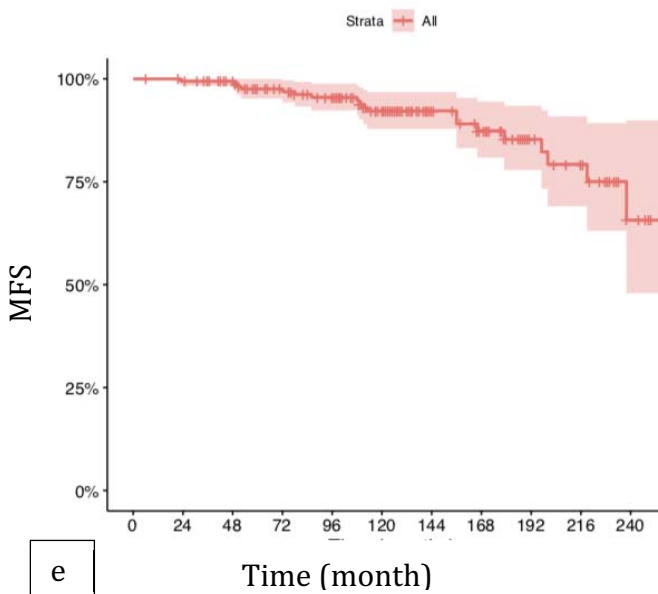
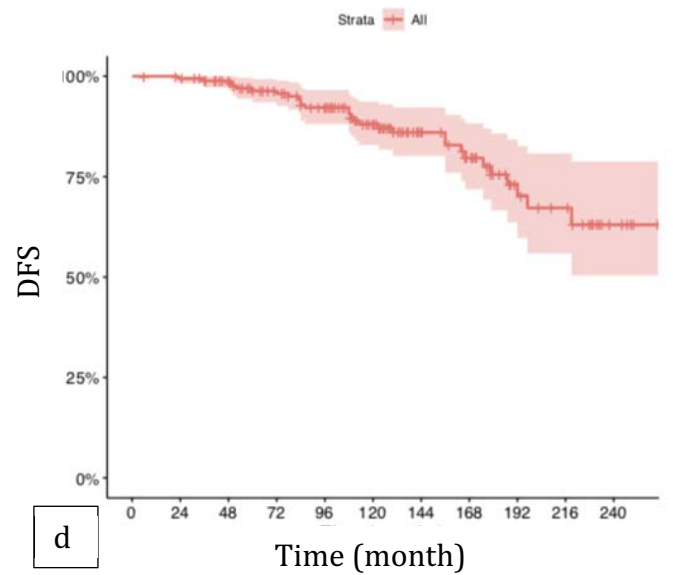
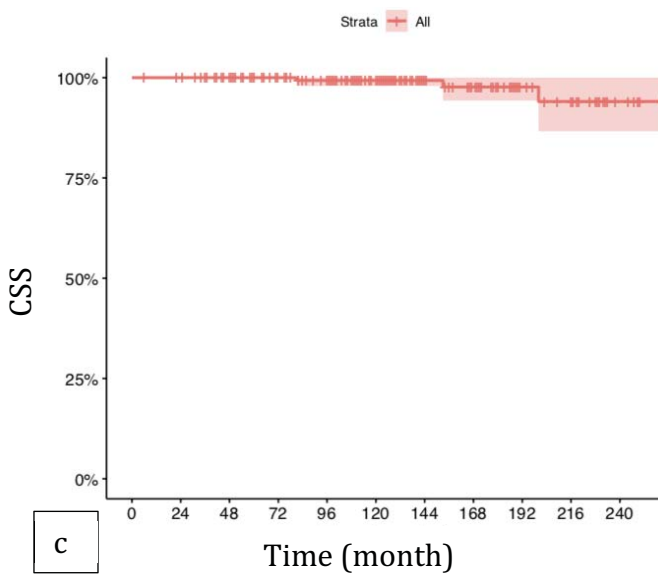
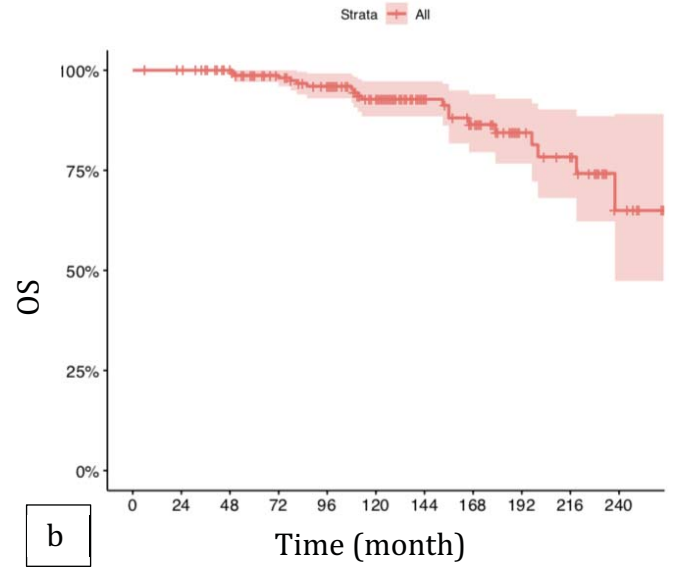
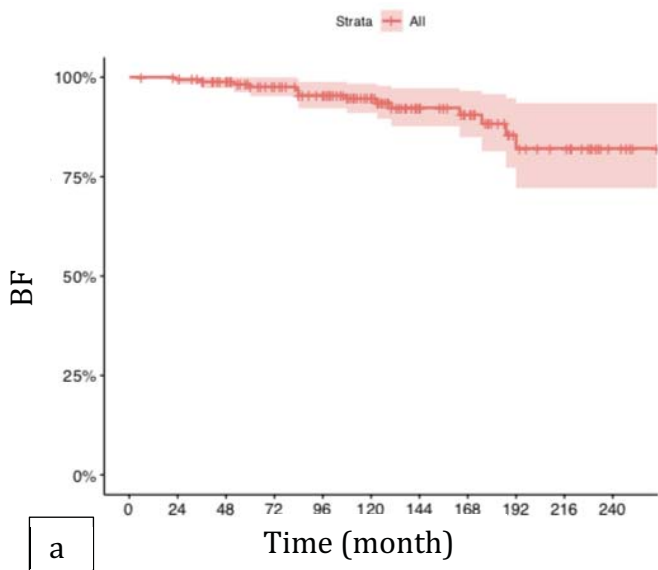
*CI = confidence interval; ADT = androgen deprivation therapy; PSA pre-Tx = pretherapeutic prostate-specific antigen. * Continuous data.*

Table 3: Toxicities at 5 years after brachytherapy.

	Urinary toxicities	Erectile dysfunction	Gastrointestinal toxicities
No toxicities	137 (77.4)	123 (69.5)	171 (96.6)
Grade 1	17 (9.6)	12 (6.8)	6 (3.4)
Grade 2	11 (6.2)	29 (16.4)	0 (0)
Grade 3	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Result: frequency (percentage)

Figure 1: a) Biochemical failure (BF); b) Overall survival (OS); c) Cancer specific survival (CSS); d) Disease free survival (DFS); e) Metastasis free survival (MFS).





Prostate-specific antigen bounce in patients treated before 60 years old by iodine 125 brachytherapy for prostate cancer is frequent and not a prognostic factor

J. Charret¹, A.S. Baumann², P. Eschwege³, J.L. Moreau⁴, V. Bernier², A.T. Falk⁵, J. Salleron⁶, D. Peiffert^{2,*}

¹Département de Radiothérapie, Centre Léon Bérard, Lyon, France

²Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

³Département d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

⁴Département d'Urologie, Polyclinique de Gentilly, Nancy

⁵Département de radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Nice

⁶Institut de Cancérologie de Lorraine, Cellule Data-biostatistiques, Vandœuvre-lès-Nancy

ABSTRACT

PURPOSE: The only prognostic factor of prostate-specific antigen (PSA) bounce in prostate cancer found in several studies is young age but has never been specifically studied in this subset of patients 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 aged ≤ 60 years treated with exclusive iodine 125 brachytherapy with low or intermediary prostate adenocarcinoma during 1999–2014. Exclusion criteria were a follow-up of ≤ 24 months. PSA bounce was defined as a ≥ 0.2 -ng/mL increase above the interval PSA nadir, followed by a decrease to nadir or below.

RESULTS: This study analyzed 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%, 95% CI (0.3%; 4.7%), at 5 years with no difference between the bounce and no-bounce group (HR 0.96, 95% CI [0.25; 3.58]). Bounce is an unfavorable prognostic factor for grade two and three urinary toxicities 6.67 (4.14; 10.76) ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: PSA bounce is common in young people after brachytherapy. It should be monitored without starting an inadequate and sometimes invasive relapse checkup or a relapse treatment. © 2018 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords:

PSA bounce; Prostate cancer; Young people; Brachytherapy

Introduction

Exclusive prostate adenocarcinoma brachytherapy by permanent implant is a standard treatment for favorable prognostic tumors (Grade group 1) 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 in the doctors to recommend this conservative approach for younger patients (6). This was due to the more aggressive character of the tumor at diagnosis described by old studies (7–8) and a higher cumulative risk of relapse, given the life expectancy of 22.5 years in the general male population at 60 years (9).

The data have been rejected by several studies with follow-up from 5 to 10 years and had validated this technique in this selected population (10–14).

Received 14 June 2018; received in revised form 9 July 2018; accepted 12 July 2018.

Conflict of interest: The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

* Corresponding author. Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France. Tel.: 0383598431.

E-mail address: d.peiffert@nancyunivancer.fr (D. Peiffert).

1538-4729/\$ - see front matter © 2018 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.011>

Treatment response is evaluated by clinical and biological PSA every 6 months during followup. 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 (15–16). An androgen deprivation therapy (ADT) or a local rescue treatment may be wrongly initiated because 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 (17–21). It has never been specifically studied in patients aged under 60 years.

We studied bounce characteristics, histological, clinical, 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 patients 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 <15 and maximum urinary flow ≥ 15 mL/second. Maximum acceptable prostate volume was ≤ 60 cc with the possibility of using ADT to reduce prostate volume ≤ 50 cc at the time of implantation.

Patients with a followup under 24 months without information about cancer status were excluded.

All patients were informed of the different options of treatment with their carcinological and functional results. The majority of patient has had an implantation according to ProSeed technique with Mick Applicator or with Nucletron Bard System. Three different radiation oncologists realized implants during this period (A.S.B., V.B., and D.P.).

According to the American Association of Physicists in Medicine Task Group 43 recommendations, 160 Gy was prescribed to the whole prostate without margins (22). Dosimetric constraints were D_{90} (dose to 90% of the prostate in Gy) prostate = 180 Gy, V_{150} (volume of the 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 the rectum) < 160 Gy. Alpha-blocker was prescribed for at least 2 months after implantation.

According to the recommendations of International Commission for Radiation Units 58 and the American Brachytherapy Society (23), we collected implantation

average activity seed, number of peripheral and internal needle implanted, number of peripheral and internal seeds implanted, perimplantation ultrasound prostate volume, D_{90} prostate, V_{144} Gy prostate, V_{240} Gy prostate, $D_{10\%}$ urethra, $D_{30\%}$ urethra, and $V_{100\%}$ rectum (cc).

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

Nadir was defined as the lowest PSA value observed during followup after brachytherapy. Nadir prebounce 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 (16,24). 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 prebounce 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 prebounce nadir and the bounce spike. The biological failure was defined according to the criteria of Phoenix: nadir + 2 ng/mL with several blood tests spaced at least 3 months (25–26).

Urinary and digestive toxicities were assessed on each patient's visit with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4. Acute toxicities were toxicities occurring within the first 6 months of implantation and late toxicities those occurring after. International Prostate Symptom Score (IPSS) 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 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").

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

Table 1
Histological, clinical, and dosimetric characteristics of the 179 included patients

Age (years) med (IQR)	56 (54; 58)
Gleason %	
≤6	165 (92.2%)
=7	14 (7.8%)
PSA Pre-Tx (ng/mL)	6 (4.7; 7.71)
Stage T% (No.)	
T1c1	162 (90.5%)
T2a	17 (9.5%)
Ratio length positives/length total biopsies	4.11 (2.06; 8.87)
Ratio positive/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 urethra (Gy)	187.45 (180.7; 196.78)
D30 urethra (Gy)	180 (172; 187)
V100 rectum (cc)	0.02 (0; 0.1)

ADT = androgen deprivation therapy; cc = cubic centimeter; MBq = Megabecquerel; Med (IQR) = median interquartile range; PSA pre-Tx = pretreatment prostate-specific antigen.

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 to take into account the repeated measures during the all followup 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 two-tailed alpha risk of 0.05.

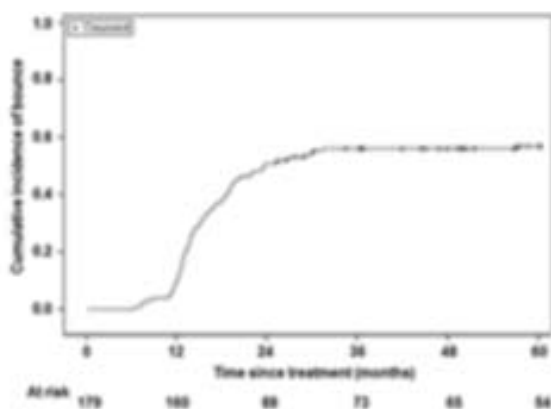


Fig. 1. Cumulative incidence of bounce since implantation.

Results

Population

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

Evaluation of bounce phenomenon

One hundred one patients had a bounce during the follow-up. Bounce cumulative incidence was 11.6% 95% confidence interval (6.9%; 16.1%) at 1 year, 50.8% (43.8%; 58.3%) at 2 years, and 56.8% (49.6%; 64.2%) at 5 years (Fig. 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 (hazard ratio [HR] 0.98, 95% confidence interval [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 were recorded with a median of nine by patients (7; 12).

Prebounce 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 prebounce nadir. Twenty-eight (34.6%) patients had a bounce superior to 2 ng/mL. Twelve patients (11.8%) had a bounce superior to the pretreatment PSA bounce. The Fig. 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 prebounce nadir was observed at 5 years in 90 patients with a median time of 22 months (15; 27) (Fig. 3). Postbounce median nadir was 0.08 ng/mL (0.01; 0.22), inferior to median prebounce 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

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

	Univariate analysis HR and 95% CI	<i>p</i>	Multivariate analysis HR and 95% CI	<i>p</i>
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		
Stage T				
T1c ≤	0.712 (1.14; 0.57)	0.136		
T2a	1			
Ratio length positives/length total biopsies	0.98 (0.94; 1.01)	0.149		
Ratio positives/total number of biopsies	0.98 (0.97; 0.99)	0.037	0.98 (0.97; 0.99)	0.037
ADT				
No	1	0.809		
Yes	0.93 (0.53; 1.64)			
Average activity seed	0.004 (0; 0.91)	0.046		
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 (0.88; 1.24)	0.629		
V150	1.01 (0.97; 1.03)	0.127		
D10 urethra*	1.02 (1; 1.03)	0.044		
D30 urethra	1.01 (0.99; 1.03)	0.156		
V100 rectum	0.94 (0.57; 1.58)	0.830		

95% CI = 95% confidence interval; ADT = androgen deprivation therapy; HR = hazard ratio; PSA pre-Tx = pretherapeutic prostate-specific antigen.
* Not include in multivariate analysis due to 41% (74) missing data.

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 followup, 9 patients had a biochemical failure with a median delay of 117 months (60; 165). Incidence of biological failure was 1.2%, 95% CI (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, 95% CI [0.25; 3.58]).

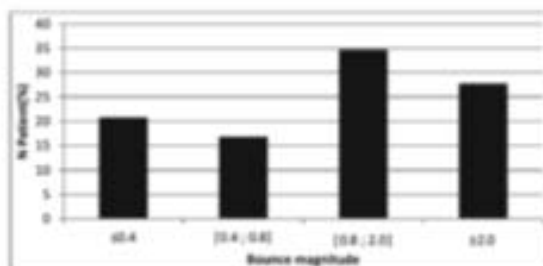


Fig. 2. Distribution of the bounces defined by the differences in PSA value between the prebounce nadir and the bounce (ng/mL).

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 pretherapeutic PSA had a biochemical failure.

There were six deaths during the followup with only one specific to the prostate cancer. The 5-year overall survival was 99.3% (94.0%; 99.6%).

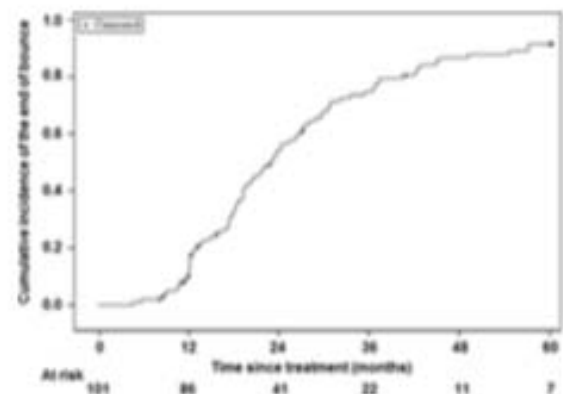


Fig. 3. Time to recovery after a bounce (from bounce beginning to nadir or lower spike in the 101 patients who presented a bounce during followup).

Table 3
Distribution of maximal grade of urinary and gastrointestinal toxicity

	Urinary	Gastrointestinal
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%

Toxicities

Acute toxicities

Five patients (2.8%) experienced a Grade 3 urinary toxicity, mainly obstructive requiring transurethral 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, 95% CI [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 1 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 followup.

One hundred thirteen patients had an IPSS evaluated at 6–9 months 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 followup (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 >12 0.42 (0.23; 0.79) ($p = 0.007$). In multivariate analysis, bounce remained a favorable prognostic factor for an IPSS >12 when adjusted with Grades 2 and 3 urinary toxicities 0.44 (0.23; 0.86) ($p = 0.016$). PSA bounce was an unfavorable prognostic factor for Grades 2 and 3 urinary toxicities 6.67 (4.14; 10.76) ($p < 0.001$).

During followup, 173 patients had their erectile function evaluated and 126 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 followup of more than 6 years, our study analyzed the bounce impact on patient outcomes. Several studies showed

a higher biochemical-free survival rate in bounce population (21, 27–30) or even an improvement of overall survival rate (31–32). Our series failed to demonstrate any difference in biochemical-free survival rate between patients with or without bounce; it seems to have no impact on the recurrence rate. Because of the very low number of events, we cannot conclude that there is no difference given.

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) (33–37). 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 (34). A magnitude ≥ 2 ng/mL was also frequent (15% of our global population), frequency reported in other studies ranged from 4 to 15.4% (38–43). 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 pretherapeutic PSA (29). 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 2 ng/mL afterward (44). Our study like several others has 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 workup or salvage treatment as it could probably be a PSA bounces. 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.

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 (45). Late radio-induced prostatitis close to the seeds with an important V200 was correlated to an increase of the bounce risk (16, 46, 47). Spectro-magnetic resonance imaging during the bounce has 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 (17). A greater cluster differentiation

(CD)3 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 and can explain the increased rates of bounce in young people (48). Furthermore, this immunologic reaction could have a distant systemic effect on micrometastasis explaining the decrease in biological relapses and improvement of overall survival rate seen in the bounce population in several study.

Urinary toxicities were the most represented. The frequency of Grade 3 toxicity was comparable to those observed in literature between 0 and 12% (49–50). 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 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. 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 checkup 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.

Acknowledgments

Authors' contributions: J.C. collected the data and wrote the article; A.S.B., P.E., J.L.M., V.B., A.F., and D.P. revised the article. J.S. wrote the statistic and made statistic analysis.

References

- [1] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31–40.
- [2] Potters L, Moegensen C, Calogaru 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, Malkowitz, 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, Barwley O, Pommerenke F, et al. Geographic, age, and racial variation in the treatment of localized carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1995;13:93–100.
- [7] Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ. Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? *Br J Urol* 1984;56:391–396.
- [8] Tjalden HB, Culp DA, Flocks RH. Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. *J Urol* 1965;93:618–621.
- [9] Insee, La situation démographique en 2012 [Internet]. Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2120125>.
- [10] Burnt RJ, Ho AY, Fonythe K, et al. 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.
- [11] Gomez-Ibarra Pina A, Crook J, Bong J, et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged <or = 55 years with favorable prostate cancer. *Urology* 2010; 75:1412–1416.
- [12] Shapiro EY, Ras-Babram S, Morgenstem C, et al. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol* 2009;181:1665–1671.
- [13] 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.
- [14] Nguyen TD, Poormans PM, van der Hulst M, et al. The curative role of radiotherapy in adenocarcinoma of the prostate in patients under 55 years of age: a rare cancer network retrospective study. *Radiother Oncol* 2005;77:286–289.
- [15] Wallner KE, Blasko J, Dumoli MJ. Prostate brachytherapy made complicated. . *Evaluating cancer status*. Seattle: Smart Medicine Press; 1997. p. 14.0–14.15.
- [16] Cruz FA, Williams WH, Benton JB, et al. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163: 1085–1089.
- [17] Mitchell MD, Swindell R, Elhott T, et al. Analysis of prostate-specific antigen bounce after (125I) permanent seed implant for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2008;88:102–107.
- [18] Naghavi AG, Strom TI, Nelsons 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.
- [19] Patel N, Soudami L, Mansura J, et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate prostate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13:450–455.
- [20] Caloglu M, Cezki I, Rukdy 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.
- [21] Benstein MB, Ghis N, Hodge J, et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2013;5:200–214.
- [22] Bice WS, Probst BR, Pater JJ, et al. Clinical impact of implementing the recommendations of AAPM Task Group 43 on permanent prostate brachytherapy using 125I. *American Association of Physicians in Medicine. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40: 1237–1241.
- [23] Merrick GS, Zelefsky M, Sylvester K, et al. Prostate low-dose rate Task group [Internet]. Available at: https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/prostate_low-dose-rate-taskgroup.pdf.
- [24] Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, et al. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125I)/(103Pd) brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin. Urol Oncol* 2000;18: 160–165.

- [25] Roach M 3rd, 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.
- [26] Abrahamowitz 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.
- [27] Cerki J, Roddy 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.
- [28] Patel C, Elhakkh M, Angermeyer K, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004;63:110–113.
- [29] Aaltonen SH, Kataja VV, Lahtinen T, et al. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent 1125 seed brachytherapy—morbidity and outcome results. *Radiother Oncol* 2009;91:213–216.
- [30] Mehta NI, Kamrava M, Wang PC, et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose rate monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:729–733.
- [31] Hinzen KA, Monnierhof EM, Battenmann H, et al. Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:883–888.
- [32] Remmer PB, Pei X, Shi W, et al. Prostate specific antigen (PSA) bounce after dose-escalated external beam radiation therapy is an independent predictor of PSA recurrence, metastasis and survival in prostate adenocarcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:59–67.
- [33] 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.
- [34] Cize 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.
- [35] Morita M, Ludere JL, Fukagai T, et al. PSA bounce phenomenon after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi Jpn J Urol* 2004;95:609–615.
- [36] Tambas M, Agaglu F, Elibas 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 Res Issues* 2016;10:91–99.
- [37] Tanaka N, Asakawa I, Fujimoto K, et al. Minimal percentage of dose received by 90% of the urethra (SU180) 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.
- [38] Hackett C, Ghosh S, Skiboda R, et al. Distinguishing prostate-specific antigen bounces from biochemical failure after low-dose-rate prostate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6:247–253.
- [39] Anwar M, Weinberg V, Seymour Z, et al. Outcomes of hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:8–15.
- [40] Cook J, Gillan C, Young I, et al. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:426–433.
- [41] Kanaki H, Kanaka M, Nishikawa A, et al. Kinetic differences between PSA bounce and biochemical failure in patients treated with 125I prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:688–694.
- [42] Kim HJ, Park JH, Kim WC. Clinical outcomes of whole pelvic radiotherapy and stereotactic body radiotherapy boost for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;13:21–27.
- [43] Singh AK, Guion P, Suid 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.
- [44] Ghilzian 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). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:5311.
- [45] Chira C, Tansky D, Gruczyński N, et al. Unusually high prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: searching for etiologic factors. *Brachytherapy* 2013;12:603–607.
- [46] Makarewicz R, Lebiada A, Turlikiewicz J, et al. PSA bouncing after brachytherapy HDR and external beam radiation therapy: a study of 121 patients with minimum 5-year follow-up. *J Contemp Brachytherapy* 2009;1:92–96.
- [47] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003;2:181–188.
- [48] Yamamoto Y, Offord C, Kamura G, et al. Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br J Cancer* 2016;115:195–202.
- [49] 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* 1999;17:517–522.
- [50] Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Br Urol* 2002;41:427–433.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La curiethérapie pour les sujets jeunes ?

Dans cette cohorte rétrospective unicentrique de jeunes patients de moins de 60 ans traités par curiethérapie LDR à l'Institut de Cancérologie de Lorraine pour des adénocarcinomes de prostate de risque faible et intermédiaire favorable, le risque de récurrence biochimique était très faible, de 5,4% et 17,9% à 10 ans et 20 ans respectivement. La survie globale à 10 et 20 ans était de 92,8% et 65% respectivement. Quant à la survie spécifique, elle s'élève à 99% à 10 ans et 84% à 20 ans. Ces résultats sont comparables voire supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature (28,29).

Le point fort de cette étude est l'âge de sa population. En effet uniquement des sujets de moins de 60 ans ont été inclus, c'est à dire avec une espérance de vie relativement élevée d'environ 23 ans à l'âge de 60 ans et, par conséquent, une probabilité d'observer une récurrence biochimique d'autant plus importante. Dans la littérature, l'âge jeune au diagnostic a été identifié comme facteur prédictif de récurrence biochimique. Mais malgré ce facteur de risque, nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans des cohortes de patients traités par curiethérapie pour des adénocarcinomes de faible risque sans limite d'âge (30,31). L'âge jeune ne doit donc pas être un critère contre-indiquant la curiethérapie dans le cadre des adénocarcinomes de faible risque ou de risque intermédiaire favorable.

Quid de l'effet rebond ?

L'élévation transitoire du PSA ou effet rebond observé dans les mois (en général entre 6 mois et 2 ans) après curiethérapie peut être source d'angoisse pour le patient mais aussi le médecin. L'effet rebond est maintenant bien connu et documenté, il est fréquemment observé notamment chez les jeunes patients (19-22). Il peut être nécessaire d'en informer les patients avant le traitement ou dans les semaines suivant la curiethérapie afin de les rassurer concernant cette éventuelle élévation bénigne et transitoire du PSA. Un bilan complémentaire ne doit pas être réalisé hâtivement mais plutôt un dosage rapproché du PSA à 3 mois.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées concernant cet effet rebond, est-il un facteur prédictif de récurrence ? Ou au contraire un facteur prédictif de bonne réponse au

traitement ? Certaines études ont mis en évidence une réduction du risque de récurrence biochimique de 70 % dans les populations de patients avec effet rebond (22). D'autres, comme notre étude, ne retrouvent pas de lien significatif entre effet rebond et récurrence biochimique. Comme hypothèse expliquant cette réduction de risque, le lien entre effet rebond et « quantité de tissu sain prostatique » a été évoqué (30). Il est suggéré que l'effet rebond traduirait l'inflammation liée à l'irradiation de tissu sain prostatique et, par conséquent, un patient présentant un effet rebond aurait proportionnellement plus de tissu sain que tumoral et donc un risque plus faible de récurrence biochimique. Mais cette hypothèse n'a pas été prouvée.

Par ailleurs, il existe peu d'étude comme la nôtre chez des sujets jeunes traités par curiethérapie pour des adénocarcinomes de prostate de bon pronostic et présentant un effet rebond. L'absence de relation entre effet rebond et récurrence biochimique retrouvée dans notre étude ne veut donc pas dire qu'elle n'existe pas. D'autres études prospectives avec des effectifs plus importants doivent être menées.

L'enjeu majeur : la surveillance à long terme

Il a été détaillé plus haut que l'adénocarcinome de prostate de risque faible ou intermédiaire favorable avait une excellente survie spécifique.

L'enjeu majeur est finalement la surveillance au long terme afin de diagnostiquer une récurrence tardive. Le suivi consiste habituellement en un dosage du PSA effectué tous les 6 mois pendant les 5 premières années, associé à une consultation spécialisée au minimum annuelle. Après ces 5 ans il est primordial de poursuivre le dosage annuel du PSA afin de dépister toute récurrence.

Les facteurs prédictifs de récurrence biochimique sont tout d'abord ceux liés au cancer lui-même : score de Gleason, stade TNM, et PSA initial (7,8). A noter qu'ils ne sont pas retrouvés dans notre étude car les patients étaient justement sélectionnés selon ces critères-là.

D'autres marqueurs ont été identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence biochimique et peuvent être recherchés afin d'identifier les patients à risque. Par exemple dans notre étude, la dose reçue par 90% de la prostate ou $D_{90\%}$ est significativement liée au contrôle biochimique. La $D_{90\%}$ recommandée doit être supérieure à 145 Gy. L'implantation doit être optimisée au maximum afin de respecter ce critère. Dans le cas contraire, une

surveillance attentive du PSA doit être réalisée avec investigations complémentaires en cas d'élévation de ce dernier selon les critères de Phoenix (25).

Par ailleurs, la plus basse valeur du PSA après traitement ou nadir ainsi que le temps pour l'obtenir ont aussi été identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence biochimique. Le nadir après traitement a notamment été mis en évidence dans notre étude sur les sujets jeunes.

Crook et al ont étudié la récurrence biochimique selon les valeurs de PSA à 4 ans de la curiethérapie (PSA \leq 0.2 ; entre 0,2 et 0,5 ; entre 0,5 et 1 ; et $>$ 1.0 ng/mL) et ont démontré que la valeur de PSA à 4 ans de la curiethérapie était significativement liée à la probabilité de récurrence biochimique, elle augmente proportionnellement selon les différents groupes. Ils proposent même de définir la guérison par l'obtention d'une valeur de PSA \leq 0,2ng/mL dans les 4 ans après le traitement (31).

La valeur du PSA à 4 – 8 semaines post traitement semble être un nouveau marqueur intéressant avec, en cas de valeurs $>$ 2 ng/ml, un sur risque de récurrence biochimique (32). Cependant, en pratique courante, un premier dosage de PSA n'est réalisé en général qu'à 12-18 semaines (3-4 mois), voire à 6 mois de la curiethérapie compte tenu de l'élévation transitoire post geste, élévation qui peut être source d'anxiété pour le patient. Dans le cadre de notre étude, le premier dosage du PSA était réalisé à 6 mois post curiethérapie, d'où l'absence de recueil de cette valeur dans nos analyses. Le dosage du PSA à 4 -8 semaines post traitement doit donc être expérimenté en pratique courante afin de déterminer sa pertinence.

Et la qualité de vie ?

La survie à long terme étant élevée et équivalente quel que soit le type de traitement, il est important d'inclure les potentielles toxicités dans la décision thérapeutique. En pratique, avant toute décision, les différentes options thérapeutiques et leurs toxicités doivent être expliquées au patient par l'urologue, le radiothérapeute et le curiethérapeute.

Les études de toxicités et qualité de vie, certes souvent subjectives, semblent mettre en évidence une réelle différence notamment en terme de toxicités urinaires et sexuelles entre chirurgie et curiethérapie (18). Les patients traités par curiethérapie ont significativement moins de toxicités urinaires et notamment d'incontinence qu'après une

prostatectomie. Concernant les dysfonctions érectiles, elles sont elles aussi significativement plus importantes après prostatectomie qu'après curiethérapie, même en cas de prostatectomie robot-assistée avec préservation des bandelettes vasculonerveuses.

En conclusion, tout jeune patient présentant un adénocarcinome prostatique de bon pronostic peut bénéficier d'un traitement par curiethérapie. La $D_{90\%}$ à la prostate et le nadir de PSA après traitement doivent être surveillés attentivement car ils sont identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence biochimique.

L'effet rebond, quant à lui, s'il ne présente pas un facteur de risque de récurrence biochimique, doit être expliqué au patient car il peut être source d'anxiété.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/>
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–62.
3. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):43–51.
4. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1919284.
5. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2022 Nov;32(15):1275–372.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
8. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*. 2017 Nov;120(5B):E87–95.
9. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272–7.
10. Mazon JJ, Gerbaulet A. [The centenary of the discovery of radium]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 1999;3(1):19–29.
11. Pommier P, Ferré M, Blanchard P, Martin É, Peiffert D, Robin S, et al. Prostate cancer brachytherapy: SFRO guidelines 2021. *Cancer/Radiothérapie*. 2022 Feb;26(1–2):344–55.
12. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2022 Feb;167:244–51.
13. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2007 Apr;83(1):3–10.
14. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6–19.
15. Potters L, Cao Y, Calugaru E, Torre T, Fearn P, Wang XH. A comprehensive review

- of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):605–14.
16. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 Dec;57(3):315–21.
 17. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):149–63.
 18. Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, Kim J, Pettaway CA, Pugh TJ, et al. Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int*. 2018 Apr;121(4):540–8.
 19. 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 Apr;163(4):1085–9.
 20. 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 Mar;95(3):609–15.
 21. 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 May;18(2):160–5.
 22. Hinnen KA. Prostate Specific Antigen Bounce Is Related to Overall Survival in Prostate Brachytherapy. 2012;82(2):6.
 23. Charret J, Baumann AS, Eschwege P, Moreau JL, Bernier V, Falk AT, et al. Prostate-specific antigen bounce in patients treated before 60 years old by iodine 125 brachytherapy for prostate cancer is frequent and not a prognostic factor. *Brachytherapy*. 2018;17(6):888–94.
 24. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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 Jul 15;65(4):965–74.
 25. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2008;112(1):55–60.
 26. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 May;91(2):213–6.
 27. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 1;100(1):59–67.
 28. Langley SEM, Soares R, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jan;121(1):38–45.
 29. Uribe-Lewis S, Uribe J, Bourke V, Deering C, Higgins D, Mehta S, et al. Long-term survival after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: the Royal Surrey

experience. *BJU Int.* 2022 Jun;129(6):723–30.

30. Chira C, Taussky D, Gruszczynski N, Meissner A, Larrivé S, Carrier JF, et al. Unusually high prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: Searching for etiologic factors. *Brachytherapy.* 2013 Dec;12(6):603–7.

31. Crook JM, Tang C, Thames H, Blanchard P, Sanders J, Ciezki J, et al. A biochemical definition of cure after brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2020 Aug;149:64–9.

32. Callaghan CM, Wang L, Alluri A, Lauve A, Boyer C, Russell W. Low-dose-rate prostate brachytherapy: 4-8 week postimplant prostate-specific antigen a novel predictor of biochemical failure-free survival. *Brachytherapy.* 2017;16(6):1119–28.

ANNEXES

Annexe 1 : Stadification TNM 2016

<p>T Tumeur primitive</p>	<p>T0 : tumeur primitive non retrouvée</p> <p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA. <p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extraprostatique uni-ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)</p>
<p>N Ganglions régionaux</p>	<p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)</p>
<p>M Métastases à distance</p>	<p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Annexe 2 : Classification d'Amico (7) et de Zumsteg (8).

Classification d'Amico (7).

Risque de rechute biochimique après traitement local

Groupe à faible risque

T1c, T2a

ET Gleason < 7

ET PSA < 10 ng/ml

Groupe à risque intermédiaire

T2b

OU Gleason 7

OU $10 \leq \text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$

Groupe à haut risque

T2c, T3a

OU Gleason > 7

OU PSA > 20 ng/ml



Classification de Zumsteg (8).

Risque intermédiaire

Intermédiaire favorable :

- 1 seul facteur de risque intermédiaire (hors ISUP 3)
- ET < 50% de biopsies positives

Intermédiaire défavorable :

- 2 facteurs de risque intermédiaire
- OU 1 facteur et $\geq 50\%$ biopsies positives
- OU ISUP 3

Annexe 3 : Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) des traitements pour les cancers de prostate à faible risque (5).

Recommandation	Grade
Informér le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type Watchful Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	Fort
La surveillance active est le traitement recommandé	Fort
Option : Prostatectomie totale	Fort
Option : Radiothérapie 74-80 Gy en 37-40 séances ou 60 Gy en 20 séances	Fort
Option : Curiethérapie	Fort
Option : Radiothérapie stéréotaxique 35-40 Gy en 5 séances (Absence de données à long terme)	Faible
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

Annexe 4 : Recommandations de l'AFU pour les cancers de la prostate à risque intermédiaires (5).

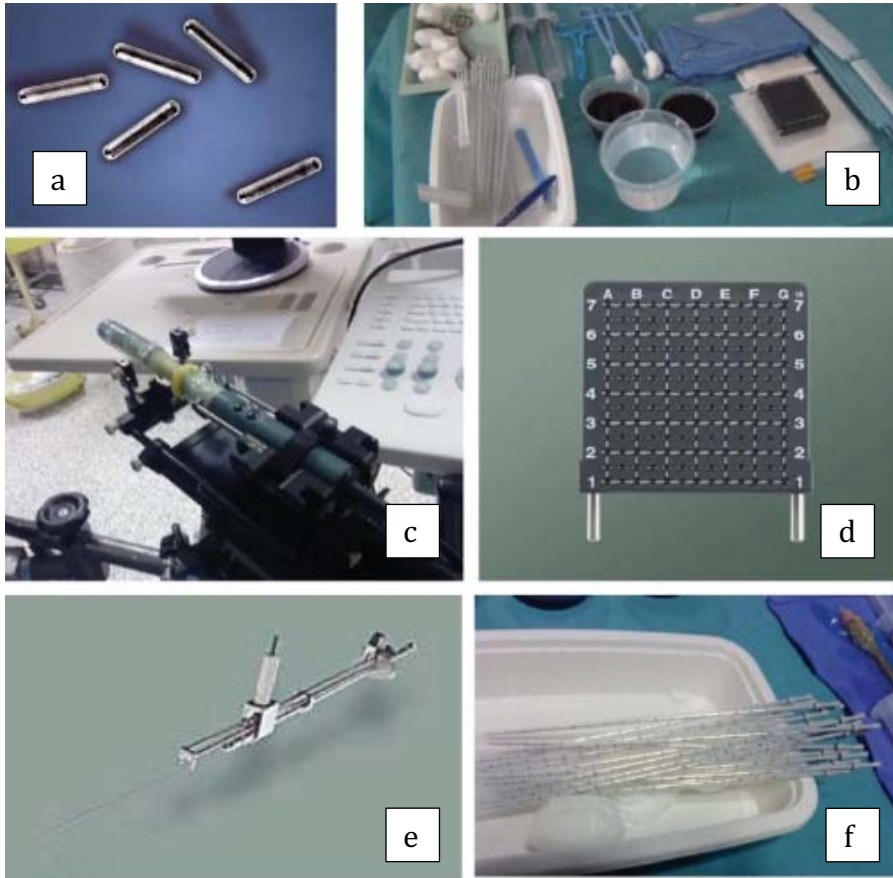
Recommandation	Grade
Informier le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type Watchful Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	Fort
Prostatectomie totale ± curage selon estimation du risque ganglionnaire	Fort
Radiothérapie 74 à 80 Gy en normofractionné ou 60vGy en 20 séances : - seule si intermédiaire favorable - ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) si risque intermédiaire défavorable	Fort
Radiothérapie stéréotaxique - seule si intermédiaire favorable - ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) si risque intermédiaire défavorable	Faible
Radiothérapie avec boost par curiethérapie (groupe intermédiaire défavorable)	Faible
Curiethérapie (groupe intermédiaire favorable)	Fort
Surveillance active pour des patients informés et sélectionnés sur des critères de faible volume tumoral, de faible pourcentage d'ISUP 2 et de faible densité du PSA	Faible
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement hormonal seul : non recommandé	Fort

Annexe 5 : Recommandations de l'AFU pour les cancers de la prostate à haut risque (5).

Recommandation	Grade
Informez le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encouragez une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
La radio-hormonothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans	Fort
L'hormonothérapie longue (18 à 36 mois) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale	Fort
Une hormonothérapie de 12 à 18 mois peut être proposée en cas de radiothérapie externe avec un complément en curiethérapie	Fort
Une irradiation pelvienne est recommandée	Faible
Une radiothérapie stéréotaxique n'est pas recommandée	Fort
La prostatectomie totale peut être proposée dans la prise en charge du cancer de haut risque ou localement avancé. Le patient doit être informé de la possibilité d'une approche multimodale.	Fort
Une radio-hormonothérapie longue avec boost par curiethérapie peut être proposée	Faible
L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée	Fort
En cas de maladie à très haut risque non métastatique (définie par la présence d'au moins deux critères parmi les suivants : ISUP 4-5, PSA >40, stade T3-4) et traitée par radio-hormonothérapie longue, l'ajout de 2 ans d'acétate d'abiratéronne améliore la survie globale et sans métastase	Fort
La cryothérapie, l'HIFU, le traitement focal ne sont pas recommandés	Fort

Annexe 6 : Implantation de curiethérapie bas débit de dose au bloc opératoire.

Matériel nécessaire

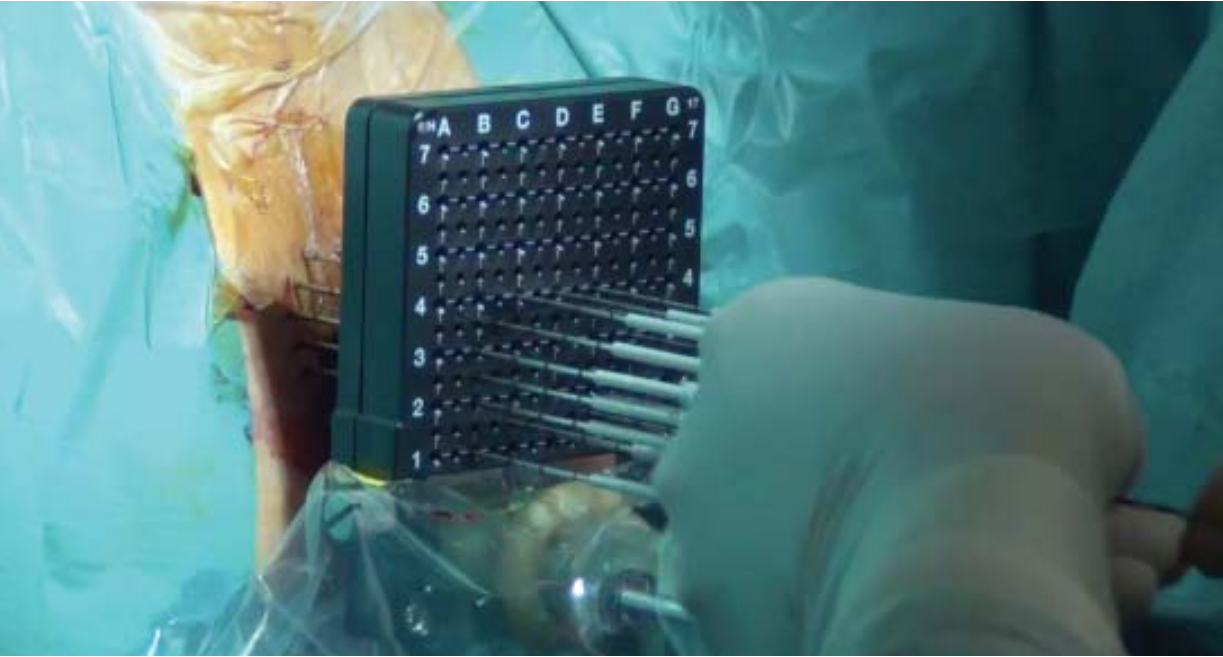


a : Grains d'iode 125
b : Matériel stérile
c : Sonde d'échographie
d : Grille d'implantation
e : Applicateur de Mick
f : Aiguilles

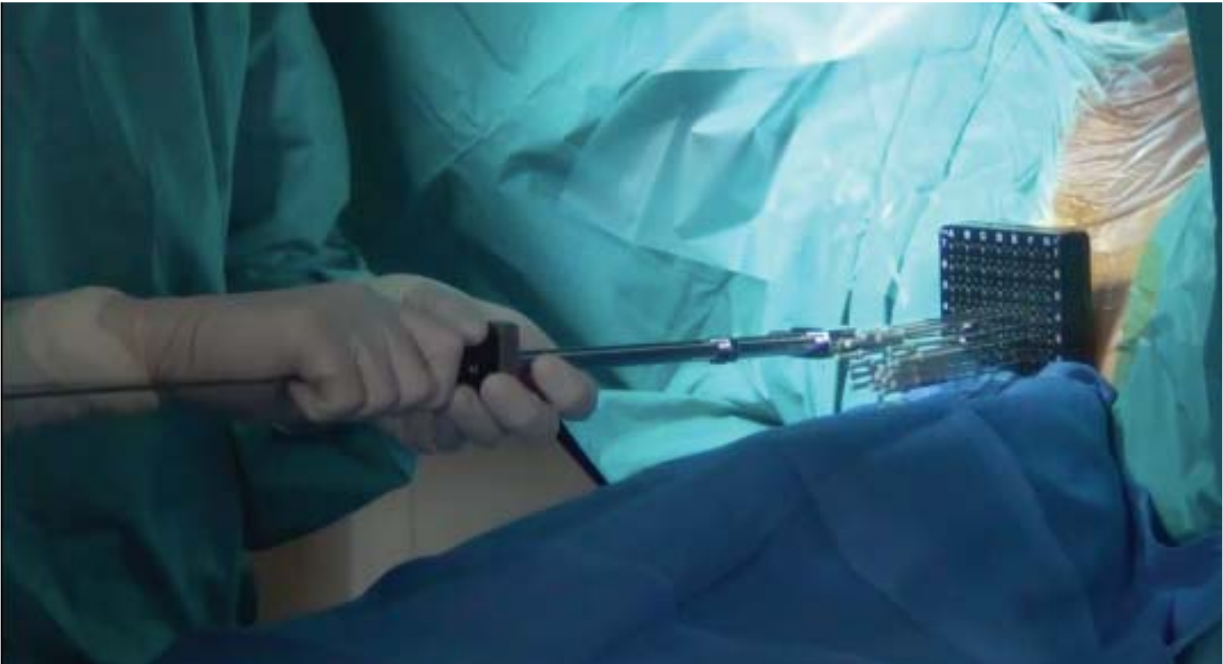
Repérage de la prostate sous échographie



Implantation des aiguilles via la grille d'implantation

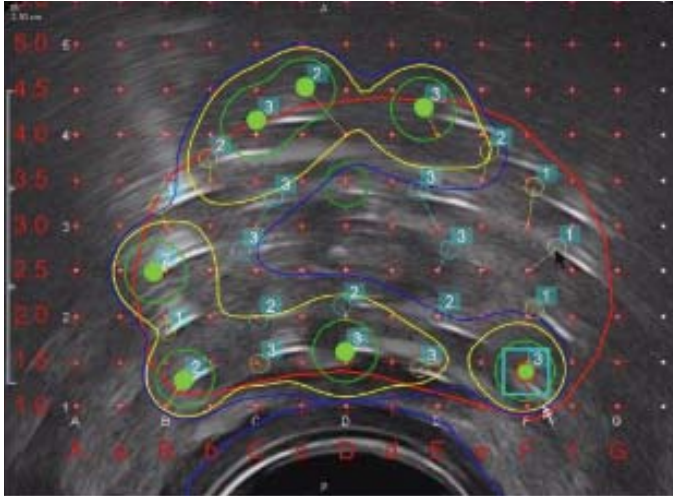


Implantation des grains avec applicateur de Mick

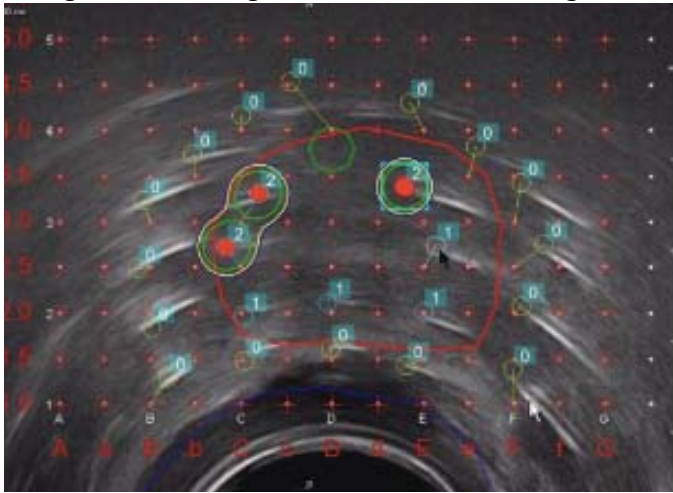


Annexe 7 : Dosimétrie prévisionnelle

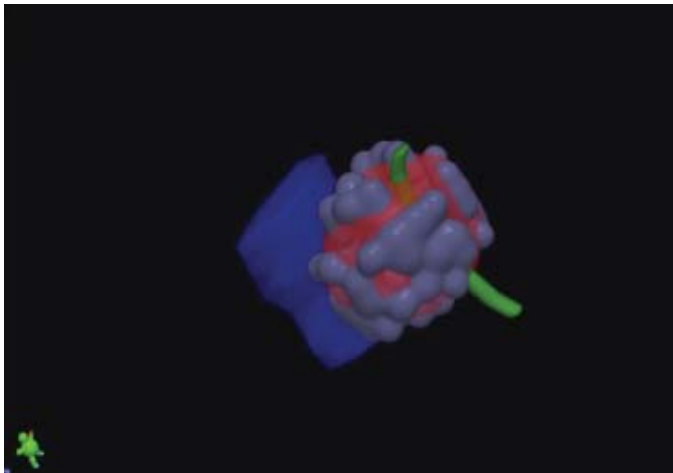
Chargement des aiguilles périphériques avec les grains



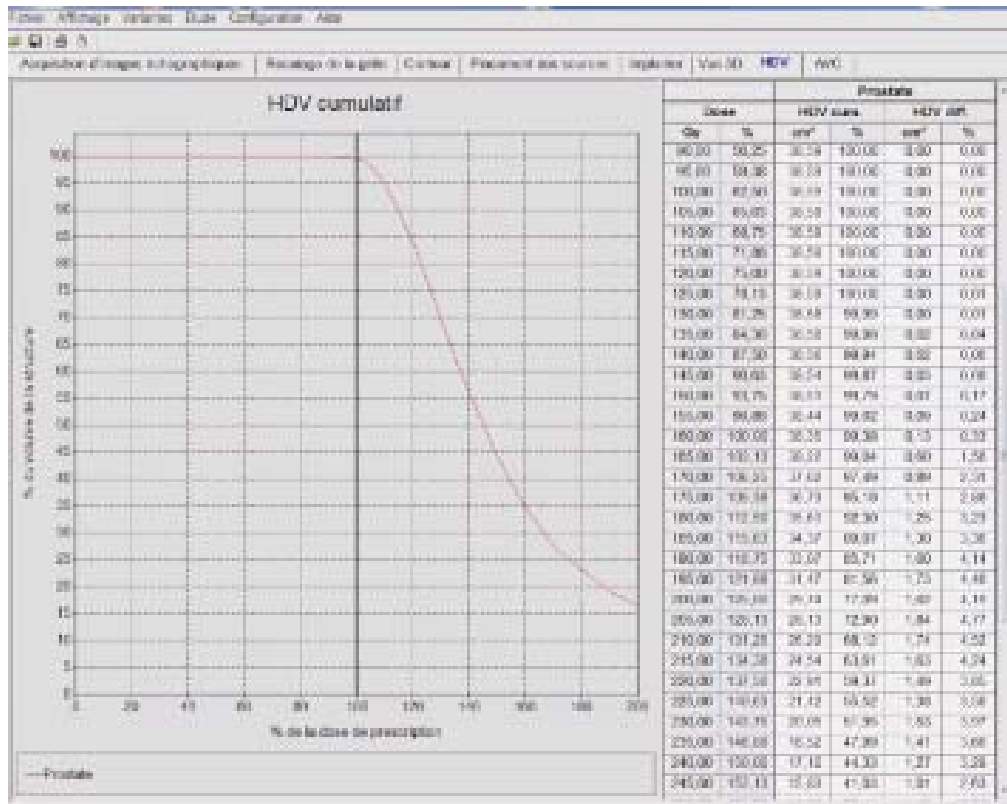
Chargement des aiguilles internes avec les grains



Contrôle de la dose en 3D



Contrôle de la dose en valeur absolue



VU

NANCY, le **1er mars 2023**
Le Président de Thèse

NANCY, le **03 mars 2023**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12882C**

NANCY, le **07 mars 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RESUME DE LA THESE

Introduction : La curiethérapie est une option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge des adénocarcinomes de prostate de bon pronostic (risque faible et intermédiaire favorable). Les études de survie à long terme sont nombreuses en population générale. En revanche, il existe peu de données concernant les hommes de moins de 60 ans. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la curiethérapie chez des patients de moins de 60 ans présentant un adénocarcinome de prostate de bon pronostic.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus dans cette étude rétrospective des patients âgés de moins de 60 ans au moment du diagnostic et traités par curiethérapie exclusive pour des adénocarcinomes de prostate de risque faible ou intermédiaire favorable, de 1999 à 2004 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Nous avons analysé l'incidence de la récurrence biochimique à 10 ans et 20 ans après curiethérapie, ainsi que ses facteurs prédictifs. Les critères de jugement secondaire concernaient les données de survie globale et les toxicités à 5 ans.

Résultats : L'âge médian des 177 patients inclus était de 56 ans (54-58). La durée moyenne de suivi était de 126 mois (97-172). L'incidence de la récurrence biochimique à 10 ans et 20 ans était de 5,4% et 17,9% respectivement. L'âge au moment du traitement (HR = 1.78 [IC 95% 1.19-2.65], p = 0.005), la D_{90%} à la prostate (HR = 1.08 [IC 95% 1.01-1.15], p < 0.021), et le nadir de PSA (HR = 51.8 [IC 95% 6.69-277], p < 0.001) ont été identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence biochimique. La survie globale à 10 ans et 20 ans était de 92,8% et 65% respectivement. La survie spécifique à 10 ans et 20 ans était de 99,3% et 94,1% respectivement. Aucune toxicité majeure n'a été rapportée.

Conclusion : Tout jeune patient présentant un adénocarcinome prostatique de bon pronostic peut bénéficier d'un traitement par curiethérapie. Une attention toute particulière doit être portée à l'effet dose (D_{90%} à la prostate) ainsi qu'au suivi du patient (nadir du PSA).

TITRE EN ANGLAIS : Brachytherapy in favorable prognostic prostate cancer for men aged under 60 years old: long term follow up

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2023

MOTS CLEFS : Curiotherapy, cancer de la prostate, sujet jeune, récurrence biochimique

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY