



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Intérêt du couple IRM multiparamétrique / biopsies dirigées dans la
reclassification d'une population éligible à la surveillance active pour
cancer de prostate.**

**Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2012
Par *François Marlière***

Jury

Président : Monsieur le Professeur A. Villers

Assesseurs : Monsieur le Professeur L. Lemaitre

Monsieur le Professeur X. Leroy

Monsieur le Docteur P. Puech

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur A. Villers

Table des matières

Résumé.....	Page 4
Introduction.....	Page 6
Matériels et méthodes.....	Page 7
Population d'étude.	
Protocole d'imagerie.	
Protocole des biopsies.	
Analyse anatomopathologique.	
Analyse statistique.	
Résultats.....	Page 14
I Prise en charge après première série de biopsie positive sur la période 2008-2011 des patients ayant eu une IRM-mp+/-BD.	
II Etude de la population répondant aux critères de SA.	
III Etude des résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomies totales.	
Discussion.....	Page 27
Conclusion.....	Page 31
Références.....	Page 32

Résumé.

Intérêt du couple IRM multiparamétrique / biopsies dirigées (IRM-mp+/-BD) dans la reclassification d'une population éligible à la surveillance active (SA) pour cancer de prostate.

Objectif : L'objectif principal de cette thèse est d'étudier rétrospectivement la performance de l'IRM couplée aux biopsies dirigées pour « reclassifier » les patients sélectionnés pour la SA à partir des résultats des biopsies de 2008 à 2011 systématisées seulement.

Méthode : A partir de la base de donnée du service d'urologie du CHRU de Lille une sous population de 122 patients éligible à la SA a été constituée.

Après relecture des résultats du couple IRM-mp+/-BD, 2 groupes ont été constitués :

- groupe 1 : patients dont l'indication de SA (microfoyers de bas grade) était confirmée par les résultats de l'IRM-mp couplés aux biopsies dirigées
- Groupe 2 : patients dont l'analyse des résultats de l'IRM-mp couplées aux biopsies ne permettait plus de poser l'indication de SA car reclassifiés dans un stade supérieur après couple IRM-mp+/-BD

Nous avons réalisé à partir de ces deux sous populations

- une étude de la performance de l'IRM-mp couplée aux biopsie dirigées pour reclassifier les patients sélectionnés pour la SA
- une étude de la corrélation des résultats des biopsies systématisées et dirigées avec le stade pathologique des patients validés en SA mais pris en charge chirurgicalement.

Résultats : On met en évidence une augmentation de 100% (9 à 18) du nombre de patients inclus dans un protocole de SA entre 2008 et 2011. Au cours de la période 2008-2011, 26,3% de la population biopsiée après couple IRM-mp+/-BD répondait aux critères de SA. Le couple IRM-mp+/-BD a permis de reclassifier 13,9% de la population. L'étude des résultats anatomopathologiques des pièces opératoires d'une population de patients éligible à la SA à partir des données des biopsies systématisées mais reclassifié par le couple IRM-mp+/-BD révèle que 75% des pièces opératoires présentent un stade pathologique défavorable.

Conclusion L'utilisation de l'IRM-mp+/-BD permet une meilleur évaluation du stade du cancer avec dans notre étude 13,9% de patients reclassifiés.

Une évaluation prospective multicentrique permettrait de confirmer, avec une population plus importante, l'intérêt du couple IRM+/-BD comme examens diagnostiques avant indication à une SA.

Introduction :

Le cancer de prostate est un problème majeur de santé publique. En France il représente la deuxième cause de mortalité par cancer. Le nombre de nouveaux cas de cancer en France en 2011 est de 71000. Le taux d'incidence standardisé monde est de 125,8 pour 100000 hommes.

Le dépistage individuel par toucher rectal et dosage annuel de PSA a permis d'augmenter la proportion des cancers diagnostiqués à des stades localisés. La proportion de cancer à faible risque de progression est passée de 27,5% à 46,4% entre 1990 et 2001¹. Ces tumeurs à faible risque de progression sont associées à une mortalité faible même en l'absence de traitement spécifique².

De ce constat a émergé le concept de surveillance active (SA). Il s'agit d'une option thérapeutique visant à différer le traitement au moment où sont constatés des signes de progression, le but étant toujours de préserver la qualité de vie des patients avec la possibilité d'un traitement local à visée curative.

Il persiste cependant un risque de sous estimation du cancer initial exposant le patient à une perte de chance et ce d'autant plus que la stratégie actuelle du diagnostic du cancer de prostate est basée sur une valeur seuil de PSA associée à la réalisation de biopsies systématisées ne permettant pas d'échantillonner la totalité de la prostate. Une alternative à cette stratégie repose sur le couple IRM multiparamétrique / biopsies dirigées (IRM-mp+/-BD) permettant d'améliorer les performances des biopsies en augmentant la détection des cancers significatifs³.

La mise à jour de la base de données de biopsies prostatiques du service d'urologie du CHRU de Lille, sur la période 2008-2011 a permis de répertorier tous les premiers traitements suivant la première série de biopsies positives. Cette période correspond à l'utilisation d'un même protocole d'IRM-mp par le service d'uro-

radiologie du CHRU de Lille Une sous population ayant bénéficié du couple IRM-mp+/-BD pré-biopsique à pu être sélectionnée. Les patients éligibles, en théorie, à une SA ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été identifiés.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier rétrospectivement la performance de l'IRM-mp couplée aux biopsies dirigées pour « reclassifier » les patients sélectionnés pour la SA à partir des résultats des biopsies systématisées seulement.

Les objectifs secondaires sont

-d'étudier rétrospectivement la corrélation entre les résultats des biopsies systématisées et couple IRM/BD et le stade pathologique sur la pièce de PT des patients validés en SA mais ayant été opérés.

-de présenter les résultats de la mise à jour de l'item 1^{er} traitement sur l'ensemble de la base de données de biopsies du CHRU de Lille.

Matériel et méthodes :

Population d'étude.

Etude rétrospective portant sur les 1416 patients ayant eu des biopsies prostatiques entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011. Les données étaient prospectivement collectées dans une base de données et concernaient : l'âge, la densité du PSA (PSAD), le stade clinique, le nombre de biopsies réalisées, le nombre de biopsies systématisées positives, le résultats de l'analyse anatomopathologique des biopsies, le score de Gleason biopsique, la longueur de cancer par carotte biopsique. Ont été exclus de l'étude les patients non naïfs de biopsies : soient les patients connus pour avoir un adénocarcinome prostatique

(n=190) ou les patients adressés à notre centre pour nouvelle série de biopsies en raison de résultats clinico-pathologiques discordant (n=115)

Au total, 1111 patients (78,5%) ont eu une première série de biopsies systématisées +/- dirigées pour suspicion de cancer de prostate. Une IRM multiparamétrique (IRM-mp) préalable aux biopsies a été réalisées chez 952 des 1111 patients. 158 patients n'ont pas bénéficié de cet examen en raison d'un stade clinique avancé, d'un taux de PSA élevé, de claustrophobie et étaient exclus de l'étude. En cas d'anomalies d'écrites à l'IRM-mp des biopsies dirigées sur les zones suspectes étaient réalisées. Les résultats de ces biopsies étaient également renseignés.

463 patients avaient des biopsies positives retrouvant de l'adénocarcinome. Les résultats des 528 autres patients se répartissaient entre : résultats bénin (441 patients), présence de PIN (80 patients) ou doute (7 patients). N'ont été retenu pour l'étude que les 583 patients ayant des biopsies positives

Pour chaque patient inclus dans l'étude le premier traitement suivant la série biopsique était notifié.

Les différentes modalités thérapeutiques en cas de diagnostic de cancer étaient : traitement chirurgical par prostatectomie totale (PT), radiothérapie (RT), curiethérapie, radiohormono thérapie, traitement hormonal, surveillance active (SA), traitement par ablatherm, prise en charge au sein d'un protocole (photothérapie, prostatectomie partielle ou hémi-abaltherm). Etaient considérés comme perdu de vue les patients biopsiés dans notre centre et pris en charge ailleurs.

En étudiant rétrospectivement les résultats anatomopathologiques des biopsies systématisées, une sous population (122 patients) éligible à la SA a été isolée.

Les critères d'inclusion pour la SA étaient: stade clinique T1 ou T2 et PSA \leq 10ng/ml et score de Gleason inférieur ou égal à 6 sans composante de grade 4 ou 5 et \leq 3 carottes biopsiques envahies et \leq 3mm de tissus malin par carotte biopsique sur les biopsies systématisées.

Pour chacun de ces 122 patients ont été renseignés dans une base de données : l'âge, l'IMC, la PSAD, le stade clinique, le nombre de biopsies réalisées, le nombre de biopsies systématisées positives, les résultats de l'IRM-mp et des biopsies systématisées éventuelles, le score de Gleason biopsique, la longueur de cancer par carotte biopsique.

Après analyse des résultats de cette base 2 groupes ont été définis :

Groupe 1 (population indication SA persistante après couple IRM/BD) : patients dont l'indication de SA est confirmée par les résultats de l'IRM-mp couplés aux biopsies dirigées

Groupe 2 (population indication SA non confirmée car reclassifiés après couple IRM/BD) : patients dont l'analyse des résultats de l'IRM-mp couplées aux biopsies ne permet plus de poser l'indication de SA.

Pour ces 2 groupes la prise en charge de chaque patient a été identifiée.

Les patients éligibles à une SA mais traités par PT ont été inclus dans une base de donnée répertoriant : l'âge, l'IMC, la PSAD, le stade clinique, la date de réalisation des biopsies et de la prise en charge chirurgicale, le nombre de biopsies réalisées, le nombre de biopsies systématisées positives, le résultats de l'analyse

anatomopathologique des biopsies, le score de Gleason biopsique, la longueur de cancer par carotte biopsique, le stade TNM, le score de Gleason sur la pièce opératoire, le plus grand diamètre du foyer tumoral principal.

Un résultat pathologique défavorable était définie par un stade pathologique > pT2 et/ou un score de Gleason ≥ 7 et/ou un diamètre tumoral maximale \geq à 10mm.

Cette définition est issue des critères d'Epstein⁴. Les patients avec ces critères correspondaient aux patients qui n'étaient pas éligibles, à posteriori, à une surveillance active.

Protocole d'imagerie.

Une IRM 1,5 Tesla ou 3 Tesla était réalisée avec une antenne de surface (Syn-cardiac coil), une séquence pondérée T2 était réalisée pour une étude morphologique, une séquence de diffusion à B600 avec carte ADC (apparent coefficient diffusion) puis une étude dynamique en séquence T1 par injection intraveineuse d'un bolus de Gadolinium à 0,1 mmol/kg (Dotarem, Guerbet, Roissy Cdg, France) suivie de l'injection de 2 ml/sec de sérum salé isotonique.

Les coupes axiales étaient acquises en utilisant un plan de référence perpendiculaire à la surface rectale de l'apex jusqu'à la base prostatique (avec des intervalles de 4 mm) permettant de corréler l'imagerie à la cartographie histologique des pièces de PT.

La localisation des zones suspectes de malignité à l'IRM a été précisée selon 27 secteurs en tenant compte de l'anatomie zonale de McNeal et du siège antérieur ou postérieur des lésions. 12 secteurs postérieurs correspondant aux sites des biopsies systématisées, 12 secteurs antérieurs et 3 secteurs situés au niveau du SFMA.

Un score IRM de suspicion (sur une échelle de 5) a été attribué pour chaque anomalie suspecte à l'IRM ; ce score est basé sur des critères morphologiques, fonctionnels et sur la concordance de l'anomalie sur les trois types de séquences :

- 1- normal (pas d'anomalie du signal)
- 2- peu suspect (anomalie du signal non spécifique)
- 3- équivoque
- 4- suspect (anomalie marquée du signal sur plusieurs séquences)
- 5- très suspect (anomalie caractéristique sur plusieurs séquences).

Pour l'analyse, l'IRM a été considérée comme négative pour les faibles scores^{5,6} et positive pour les scores ≥ 3 .

Protocole des biopsies.

Les biopsies étaient réalisées sous anesthésie locale par voie endorectale avec guidage échographique (ATL Philips) utilisant une sonde d'une fréquence de 7,5 MHz et une aiguille de biopsies de 18 Gauge (Bard Urological, Covington, Georgia).

Les modalités de réalisation des biopsies prostatiques étaient celles recommandées par le CCAFU⁷. Une phase de préparation était réalisée lors de la consultation. Son objectif était double, informer le patient et réduire les risques de complications liées aux biopsies prostatiques. Une explication orale appuyée par des schémas anatomiques était délivrée, les facteurs de risque (allergie, troubles de la coagulation

innés ou acquis, infection) était recherchés. La fiche d'information sur le déroulement des biopsies éditée par l'AFU était remise à chaque patient

Les patients avaient une préparation rectale avec réalisation d'un lavement par normacol le matin de l'examen. Une antibioprofylaxie (ofloxacine 400mg ou ceftriaxone 1g en cas d'allergie) était réalisée une à 2 heures avant le geste.

Dix à 12 biopsies étaient effectuées après réalisation d'un bloc périprostatique par voie endorectale échoguidée à la lidocaïne à 1%. Pour chaque lobe les prélèvements étaient réalisées au niveau medio lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex.

Toutes les biopsies ont été lues au sein du même centre d'anatomopathologie.

En cas d'anomalie suspecte à l'IRM (score ≥ 3), 2 BD additionnelles étaient effectuées sous guidage échographique en utilisant des repères de l'anatomie zonale ou d'anomalies acquises.

Analyse anatomopathologique.

Les carottes biopsiques étaient localisées par secteur et envoyées séparément pour analyse anatomo-pathologique. Pour chaque carotte, le siège exact parmi les 27 secteurs, la longueur de la carotte, la longueur du cancer et le grade de Gleason étaient notés.

Le score de Gleason attribué à chaque patient était le score le plus élevé retrouvé sur l'ensemble des carottes positives.

Les pièces de prostatectomies totales étaient analysées selon le protocole de Stanford. Le stade pathologique, le score de Gleason pathologique, le plus grand diamètre du foyer tumoral principal étaient précisés pour chaque spécimen.

Analyse statistique.

L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel SPSS v.15.0 statistical software (IBM Corp, Somers, NY, USA). Une régression logistique était utilisée pour tester les facteurs pronostiques (IMC, nombre de biopsies systématisées positives, résultats de l'IRM - mp, PSAD, stade clinique, résultats des biopsies dirigées) corrélés avec un risque de résultat pathologique défavorable. Les populations étaient comparées à l'aide d'un test T de Student. Le seuil retenu pour la signification des tests était de 5%.

Résultats

I prise en charge après première série de biopsie positive sur la période 2008-2011 des patients ayant eu une IRM-mp+/-BD. (fig.1)

Entre janvier 2008 et décembre 2011, 953 patients ont eu une première série de biopsies prostatiques précédées d'une IRM-mp. 463/953 (47,5%) ont eu un diagnostic d'adénocarcinome.

Les caractéristiques clinico-pathologiques des 463 patients sont résumées dans le tableau 1.

TAB. 1 : caractéristiques clinico-pathologiques des 463 patients

Age	
Médiane :	64
EIQ :	60-71
PSA (ng/ml)	
Médiane :	6,88
EIQ :	5-11
Nombre de biopsies réalisées	
Médiane :	12
EIQ :	12-14
Nombre de biopsies positives	
Médiane :	2
EIQ :	0-5
<i>EIQ : écart interquartile</i>	

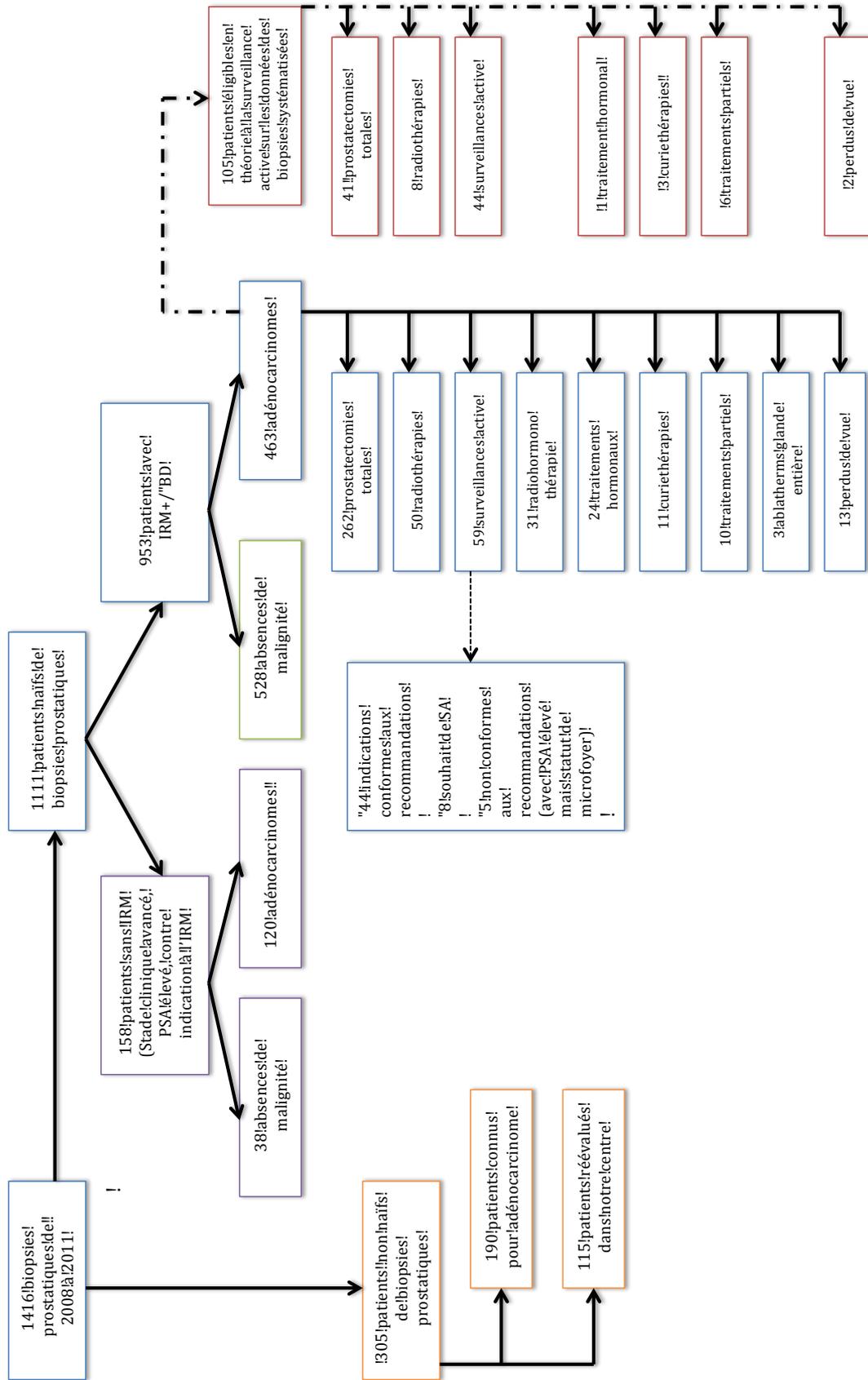
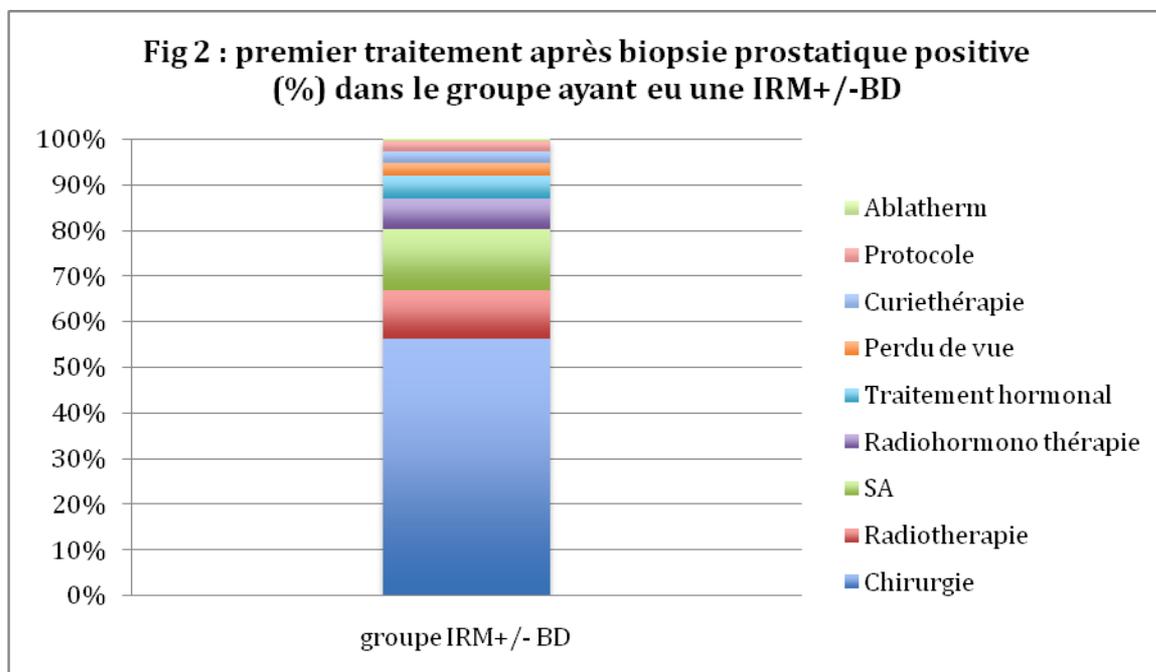


fig.1 prise en charge des 1416 patients

262 (56,2%) patients ont été opérés (PT), 50 (10,8%) ont été traités par radiothérapie, 59 (13,4%) mis en SA, 31 (6,7%) ont eu un traitement par radiohormono thérapie, 24 (5%) ont eu un traitement hormonal, 13 (2,8%) patients ont été perdu de vue, 11 (2,4%) ont eu une curiethérapie, 10 (2,2%) patients ont eu un traitement partiel, et 3 (0,6%) ont eu un traitement par ablatherm.

85% des patients ont pu bénéficier d'un traitement curatif à la suite de leur première biopsie prostatique. (fig. 2)



L'évolution de la répartition des traitements au cours des 4 dernières années montre que la proportion de traitements curatifs ainsi que le nombre de traitement hormonaux instaurés d'emblée sont restés stables sur les 4 dernières années, suggérant que le stade au diagnostic n'a pas évolué. On met en évidence une nette augmentation du nombre de patients inclus dans un protocole de SA sur la période 2008-2011 avec une progression de 100% (9 à 18) sur 4 ans. Cette évolution est liée aux modifications des pratiques urologiques. (fig 3, 4, 5, 6)

Fig. 3 : répartition des premiers traitements sur la période 2008-2011 (%)

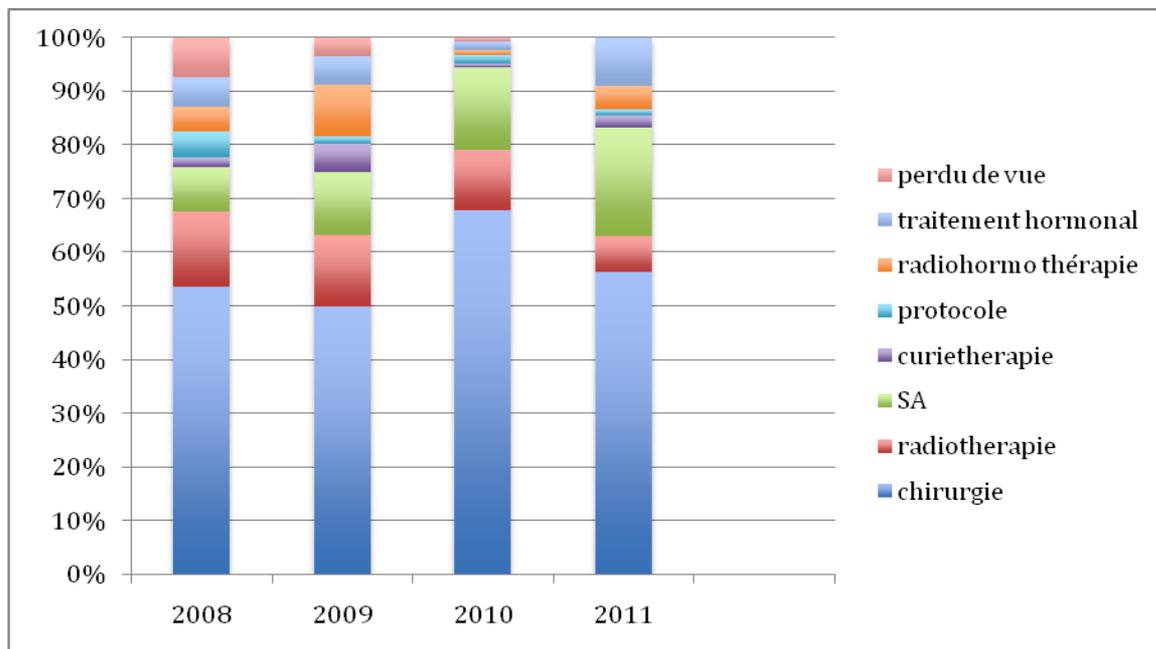


Fig. 4 : évolution de la proportion de patients inclus en SA sur la période 2008-2011

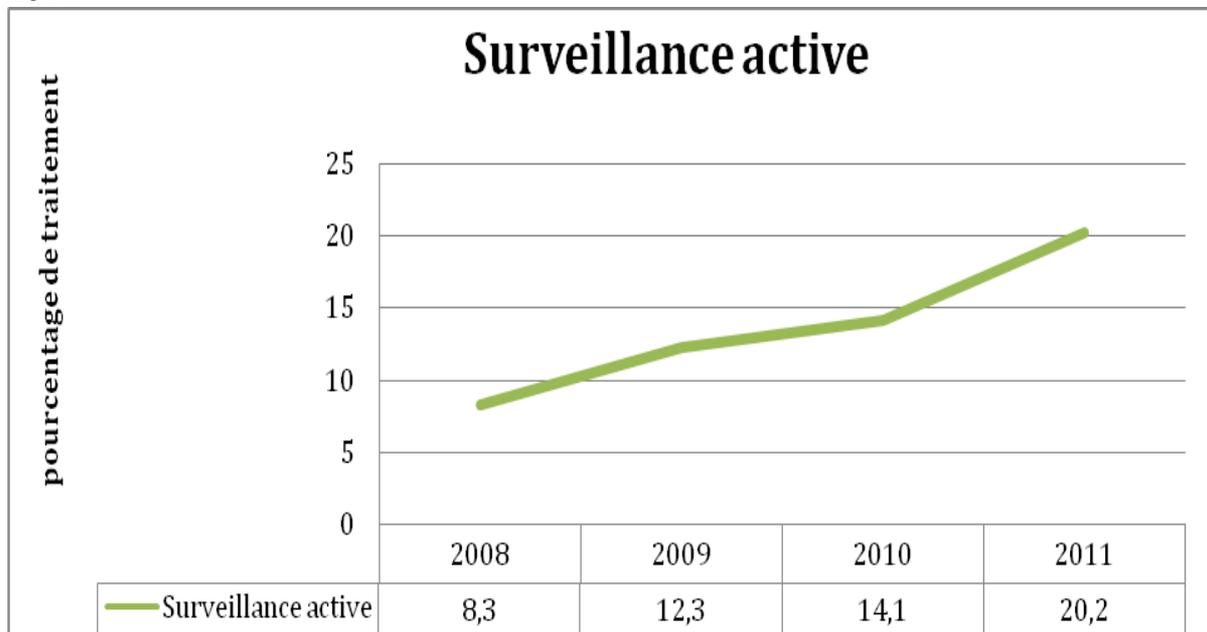


Fig. 5 : évolution de la proportion de patients bénéficiant d'un traitement curatif

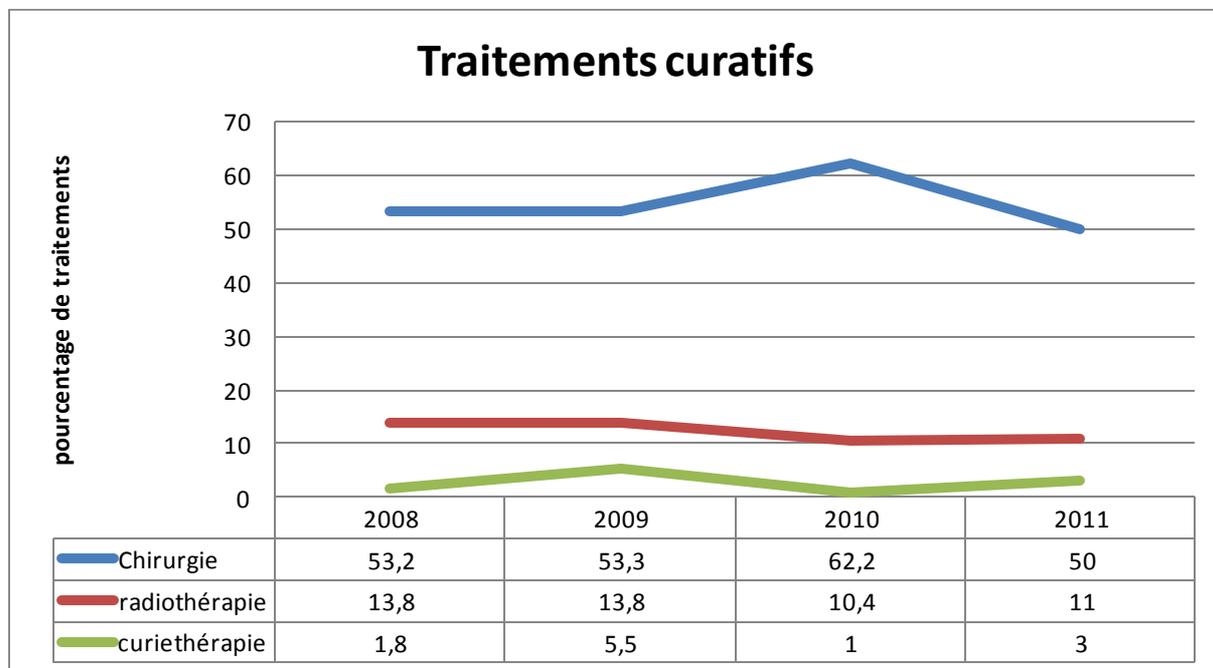


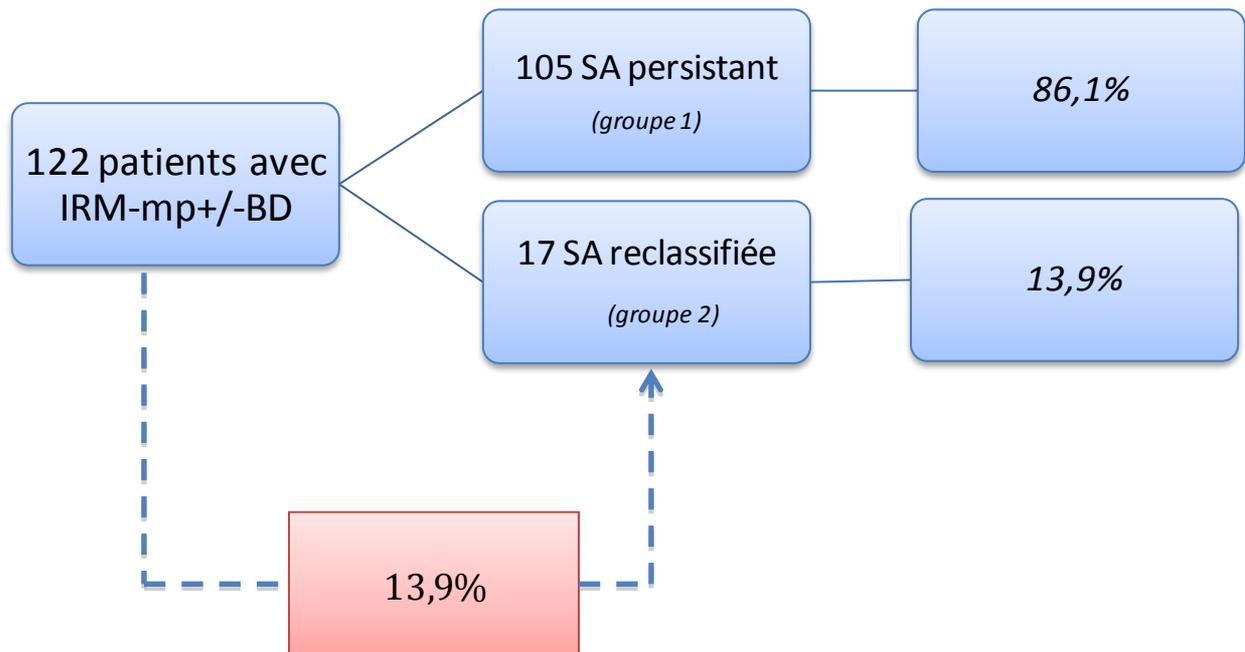
fig. 6 : répartition des traitements en valeurs absolues sur la période 2008-2011

	chirurgie	radiothérapie	Surveillance	Radio-hormono	Traitement hormonal	ablatherm	Traitement focal	Perdu de vue
2008	58	15	9	5	6	1	5	8
2009	69	15	15	11	7	1	2	3
2010	84	14	17	1	3	1	2	1
2011	51	6	18	4	8	0	1	0

II Etude de la population répondant aux critères de SA.

Au cours de la période 2008-2011, 122/463 (26,3%) patients ayant eu une première série de biopsies prostatiques précédée d'une IRM-mp répondaient aux critères de SA à partir des données des biopsies systématisées.

Le couple IRM-mp+/-BD a permis de reclassifier 17/122 (13,9%) patients (=groupe2) tandis que 105/122 (86,1%) patients étaient confirmés dans une potentielle indication de SA (=Groupe1)



Les caractéristiques clinico-pathologiques de la population sont résumées dans le tableau 2 :

Tab. 2 : Caractéristiques clinico-pathologique de la population éligible à la SA

	Groupe 1	Groupe 2	P value
Age (années)			
Moyenne+/-ET	62,7+/-9,1	65,9+/-5,4	0,16
PSA (ng/ml)			
Moyenne+/-ET	6,2+/-1,8	5,7+/-1,4	0,32
Score de Gleason			
Moyenne+/-ET	5,9+/-0,2	6,3+/-0,7	<0,005
Nombre de biopsies réalisées			
Moyenne+/-ET	12,7+/-1,6	13,8+/-1,3	0,007
Nombre de biopsies positives			
Moyenne+/-ET	1,8+/-1,1	3,4+/-0,9	<0,005
ET= Ecart type			

Dans le Groupe 2 le score de Gleason et le nombre de biopsies positives étaient significativement plus élevés par rapport au groupe 1.

La prise en charge des patients de chaque groupe a été identifiée :

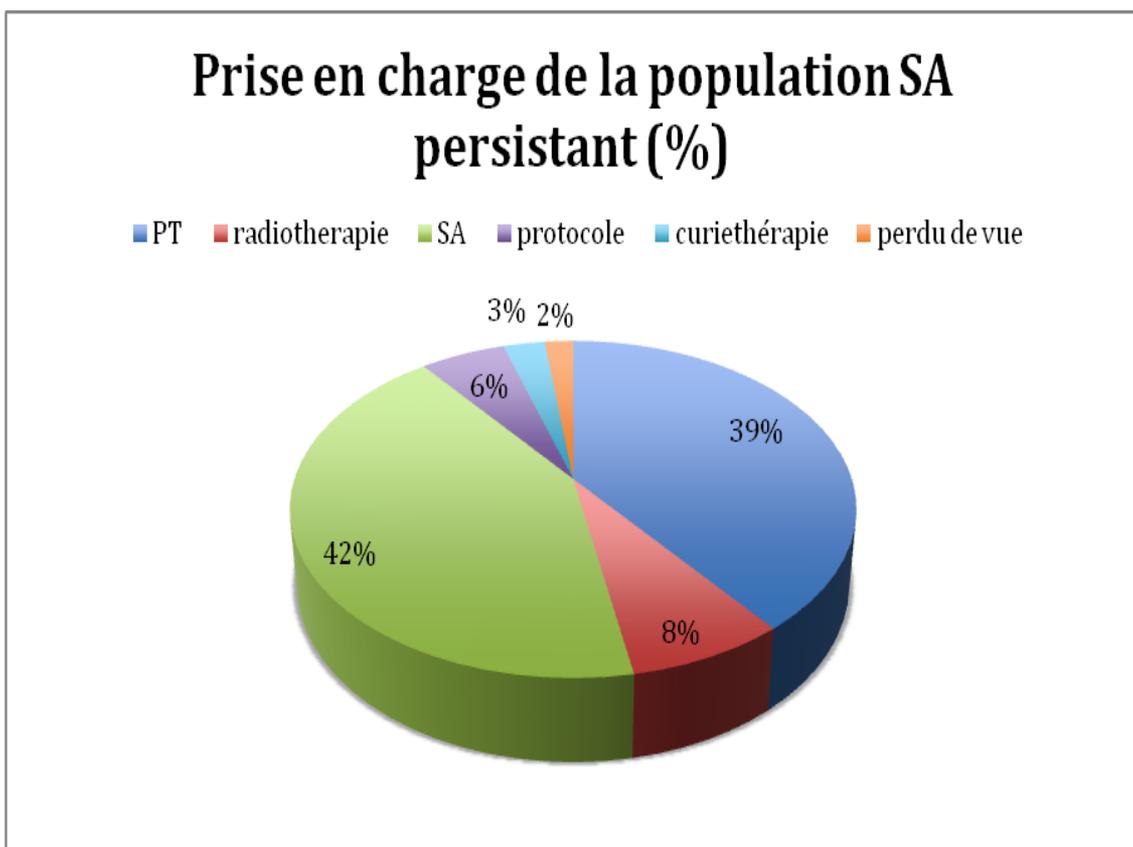
Pour la population confirmée dans l'indication de SA (Groupe 1) :

44 (41,9%) ont été surveillés, 41 (39%) ont été opérés, 8 (7,6%) ont été traité par radiothérapie, 6 (5,7%) ont eu un traitement partiel (chirurgie partielle, photothérapie ou héli-ablatherm), 3 (2,8%) ont eu une curiethérapie, 2 (1,9%) ont été perdu de vue. (Fig.5)

Les patients ayant été confirmé dans l'indication de SA par le couple IRM-mp+/-BD mais ayant reçu un autre traitement l'on été pour les raisons suivantes:

- Présence de signes fonctionnels urinaires,
- Antécédents familiaux d'adénocarcinome prostatique,
- Localisation à l'apex du cancer,
- Refus de la SA,
- prises en charge laissées à l'appréciation du médecin référent

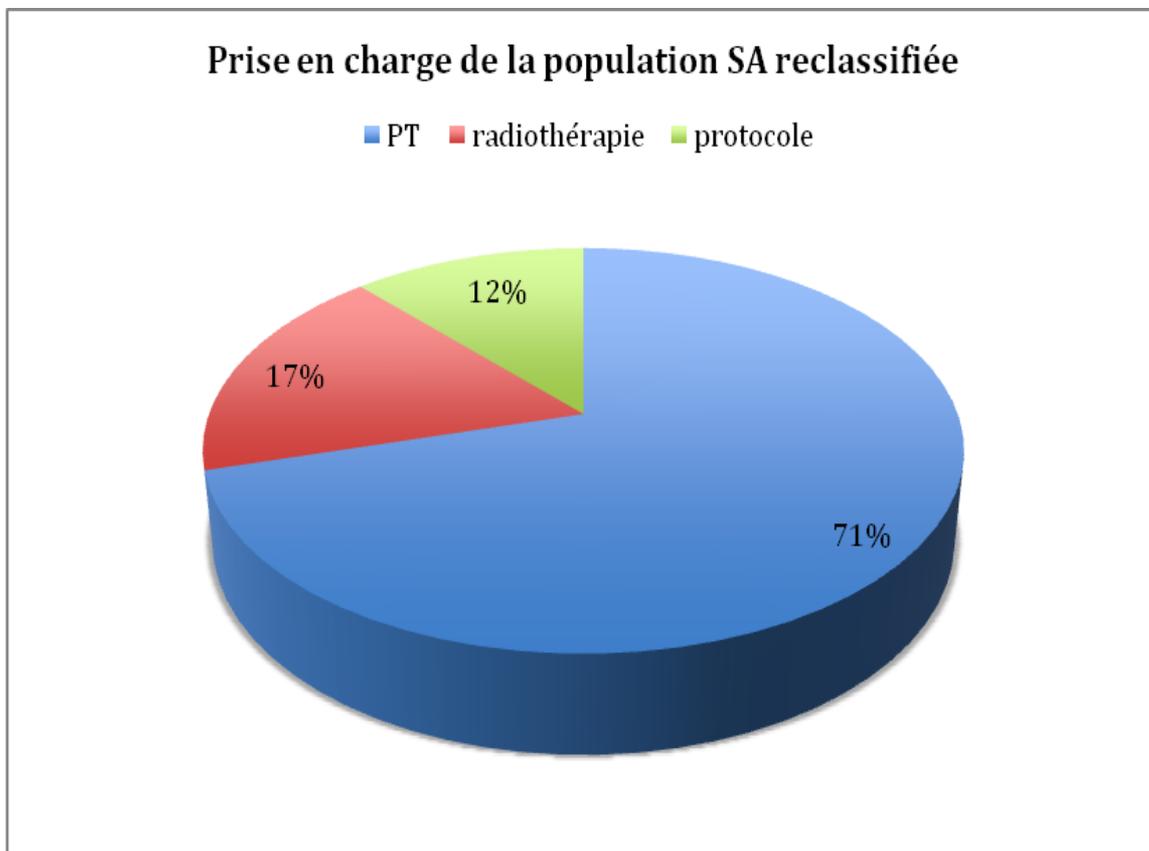
Fig. 7 : Prise en charge de la population SA persistant (%)



Pour la population reclassifiée (Groupe 2) :

12 (70,6%) ont été opérés par PT, 3 (17,6%) ont eu une radiothérapie, 2 (11,8%) ont eu une chirurgie partielle. (cf. fig. 6)

Fig. 8 : Prise en charge de la population SA reclassifiée (%)



L'analyse des résultats anatomopathologiques des biopsies dirigées sur les zones suspectes décrites en IRM (couple IRM-mp+/-BD) retrouvait :

-une augmentation de la longueur tumorale sur les biopsies dirigées sans modification du score de Gleason dans 12 (70,6%) cas.

-Une augmentation de la longueur tumorale et un score de Gleason plus élevé dans 5 (29,4%) cas.

-La longueur biopsique envahie était de 2,4mm en moyenne sur les biopsies systématisées contre 11,2mm sur les biopsies dirigées. ($p < 0,005$)

Tab 3 : « Upgrading » et « upstaging » par les biopsies dirigées

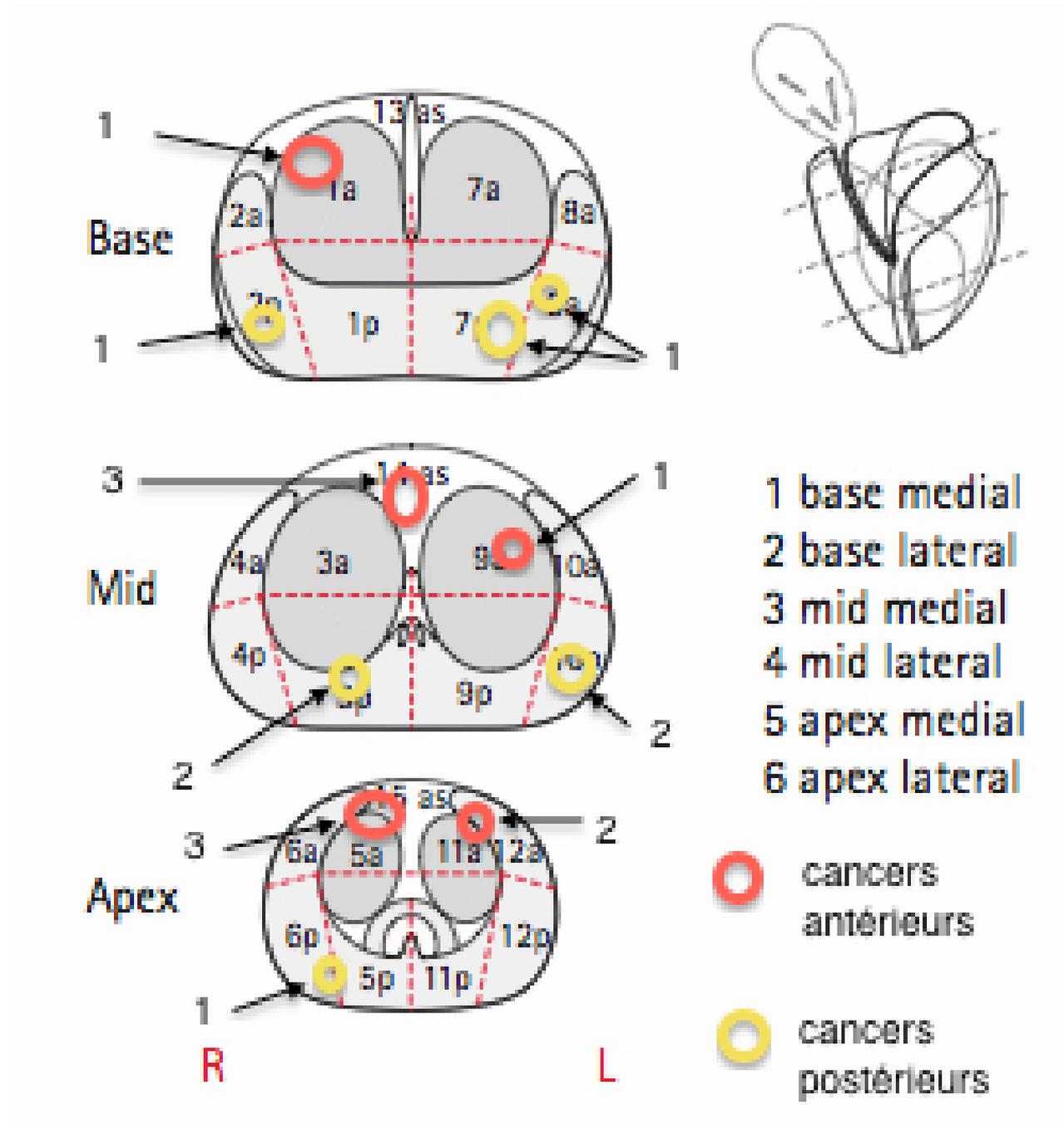
	Biopsies systématisées	Biopsies dirigées	P value
Score de Gleason			
Moyenne (min-max)	6	6,4 (6-8)	0,01
Longueur tumorale envahie (mm)			
Moyenne	2,4 (1-7)	11,2 (4-23)	<0,005

Les zones suspectes décrites en IRM-mp étaient localisées à partir des données de l'anatomie zonale. On retrouvait :

-dans la partie antérieure de la glande, qui n'est pas échantillonnée par les biopsies systématisées, 58,8% (10/17) des cancers.

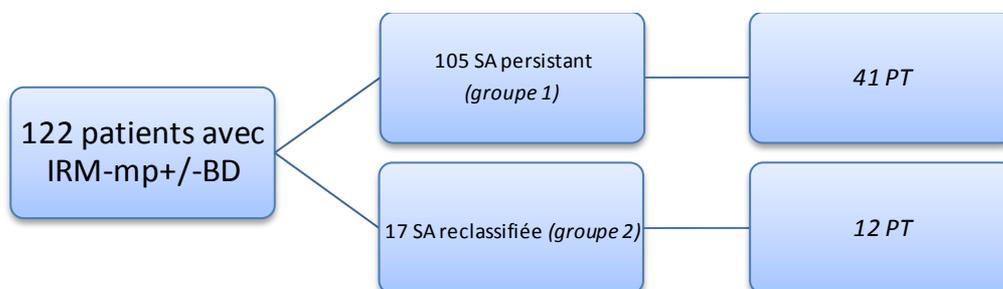
-dans la partie postérieure de la glande 41,2% (7/17) des cancers.

Fig. 6 localisations et nombres des cancers diagnostiqués par les biopsies dirigées



III Etude des résultats anatomopathologiques des pièces de PT.

Au sein de la population répondant aux critères de SA et ayant bénéficié d'une IRM-mp+/-BD ; 53 patients ont été opérés dont 41 appartenant au groupe 1 persistant et 12 au groupe 2.



Tab. 4 : caractéristiques clinico-pathologiques des 2 groupes

	Patients opérés du Groupe 1	Patients opérés du Groupe 2	P value
Age (années)			
Moyenne+/-ET	62,9+/-6,3	59,2+/-4,8	0,06
BMI			
Moyenne+/-ET	26,0+/-3,5	29,1+/-5,8	0,03
PSA (ng/ml)			
Moyenne+/-ET	6,1+/-1,8	6,6+/-1,9	0,46
Volume prostatique (ml)			
Moyenne+/-ET	46,9+/-22,8	47,1+/-18,9	0,98
Densité du PSA			
Moyenne+/-ET	0,15+/-0,8	0,15+/-0,6	0,95
Nombre de biopsies réalisées			
Moyenne+/-ET	12,7+/-1,6	13,6+/-1,3	0,30
Nombre de biopsies positives			
Moyenne+/-ET	2,2+/-1,3	1,9+/-0,9	0,47
Nombre de biopsies systématisées positives			
Moyenne+/-ET	1,6+/-0,7	1,3+/-0,5	0,14
Nombre de biopsies dirigées positives			
Moyenne+/-ET	0,7+/-0,9	0,7+/-0,7	0,98
Score de Gleason			
Moyenne+/-ET	6,4+/-0,7	6,6+/-0,7	0,35
Taille du foyer tumoral principal (mm)			
Moyenne+/-ET	10,6+/-5,6	12,6+/-6,8	0,27
ET = écart type			

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 populations opérées.

Parmi les patients opérés du groupe 1 (SA persistant) : le stade était pT2 dans 92,7% (38/41) des cas et \geq pT3 dans 7,3% (3/41) des cas. Le score de Gleason était \geq 7 dans 36,6% (15/41) des cas. Le plus grand diamètre tumoral était de 10,6mm en moyenne

Parmi les patients opérés du groupe 2 (SA reclassifié) : le stade était pT2 dans 91,7% (11/12) des cas et \geq à pT3 dans 8,3% (1/12) des cas. Le score de Gleason était \geq 7 dans 66,7% (8/12) des cas. Le plus grand diamètre tumoral était de 12,6 mm en moyenne.

43,9% (18/41) des patients présentaient un résultat pathologique défavorable au sein du groupe 1 VS 75% (9/12) des patients du groupe 2. (p=0,09)

Tab. 5 : caractéristiques des tumeurs des 2 groupes

	Groupe 1	Groupe2
Stade T (nbr/%)		
\leq pT2	38 / 92,7%	11 / 91,7%
\geq pT3	3 / 7,3%	1 / 8,3%
score de Gleason (nbr/%)		
\leq 6	26 / 63,4%	4 / 33,3%
\geq 7	15 / 36,6%	8 / 66,7%
diamètre tumoral principal		
<10mm	20/48,8%	4/33,3%
\geq 10mm	21/52,2%	8/66,7%
resultats pathologiques		
favorables	23 / 56,1%	3 / 25%
défavorables	18 / 43,9%	9 / 75%

Discussion

Sur la période étudiée, 24,2% des patients biopsiés était éligibles à une SA. Le nombre de patients chez qui une SA était indiqué a doublé en 4 ans passant de 8,3% à 20,2%. Ceci peut s'expliquer par deux facteurs : une modification des recommandations d'onco urologie et un décalage vers les stades de meilleurs pronostiques lors du diagnostique. En effet, la plupart des cancers de prostate diagnostiqués de nos jours sont des cancers à faible risque : stade clinique T1c ou T2a, score de Gleason ≤ 6 , taux de PSA $< 10\text{ng/ml}$ ^{1,4,8}. L'analyse des registres de cancer américains suggère que 36% des patients avec un diagnostic de cancer de prostate répondent à ces critères. On retrouve la même tendance en France. Une étude observationnelle multicentrique s'intéressant aux variations de l'incidence et de l'incidence par stade du cancer de prostate à partir de données cliniques et anatomopathologiques collectées dans 5 centres révèle que les cancers sont diagnostiqués plus tôt et à des stades de meilleurs pronostiques⁹. De plus une proportion estimée entre 23 et 42% de ces cancers ne progresseront pas dans le délai de vie du patient.¹⁰

La SA est une option de prise en charge en plein essor du fait du dépistage du cancer de prostate plus précocement et dans l'optique d'une réduction des effets secondaires liés au traitement. L'évaluation initiale du cancer doit être la clé de voute de la SA. L'utilisation de critères cliniques, biologiques et biopsique n'est pas suffisante pour pouvoir prédire l'évolution du cancer chez un individu donné. Environ 20 à 30% des patients en SA progresse au cours du suivi et cette progression a généralement lieu au cours des 2 premières années suggérant une sous évaluation de la tumeur initiale plutôt qu'une progression.¹¹

Ainsi la SA devient l'un des standards de prise en charge comme le confirme les modifications des recommandations d'onco urologie par le CCAFU¹ et de nombreuses publications internationales.

L'équipe de Toronto dirigée par Klotz¹² a ainsi évalué de manière prospective la SA. 450 patients ont été inclus entre 1995 et 2007. Les critères d'inclusion étaient : stade clinique T1c-T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, un score de gleason ≤ 6 . Le nombre de carottes biopsiques envahies ainsi que la longueur tumorale par carottes n'étaient pas pris en compte sauf pour les patients dont l'âge dépassait 70 ans. Les critères justifiant un traitement curatifs étaient : un souhait du patient, une progression clinique, un temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans, l'apparition d'un grade 4 majoritaire sur les biopsies. Après une durée de suivie moyenne de 6,8 ans ; 30% des patients ont été reclassifiés.

La probabilité de rester en SA était de 84% à 2 ans, 72% à 5ans et 62% à 10 ans.

Il n'existait pas de différence significative entre la survie globale des patients en SA et celle des patients reclassifiés et traités radicalement et il n'existait pas de perte de chance de survie pour les patients en SA.

Dés 1995, l'équipe du Johns Hopkins Hospital a inclus en SA les patients porteurs d'un cancer de prostate considéré comme à faible risque de progression ; c'est à dire stade clinique $\leq T1c$, PSAD $\leq 0,15$, score de Gleason ≤ 6 , 2 biopsies positives au maximum et $\leq 50\%$ de tissu tumoral par biopsie. Les résultats de l'étude après un suivi médian de 2,7 ans ne rapportent aucun décès attribuable au cancer et aucune progression métastatique.

Une des plus larges séries de suivie de patients en surveillance active est celle issu de l'ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). Neuf cent quatre vingt huit patients ont été inclus selon les critères stricts

de l'étude PRIAS (Prostate Cancer Research International : Active Surveillance) : stade clinique cT1-T2, PSA < 10 ng/ml, score de Gleason \leq 6, PSAD \leq 0,2 et un maximum de 2 biopsies envahies par du tissu tumoral. Les auteurs rapportent une survie spécifique à 10 ans de 100%.

Toutefois l'analyse des pièces opératoires de prostatectomie totale révèle que les critères de sélection pour la surveillance active issus des critères d'Epstein ne sont pas suffisants. En effet 30% des patients y répondant ont des critères anatomopathologiques défavorables lors de l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires.¹³ Une études récentes coordonnée par le CCAFU et utilisant des critères d'inclusion stricts ((stade clinique T1c, PSA < 10ng/ml, une seule biopsie envahie, invasion tumorale < »mm et score de Gleason < 7) retrouve lors de l'analyse anatomopathologique 26% de tumeur non significatives¹⁴

L'utilisation d'autres critères de sélection semble donc nécessaire. Dans notre étude le couple IRM+/-BD a permis de reclassifié 13,9% des patients en retrouvant soit une augmentation de la longueur tumorale soit un grade tumoral plus élevé lors de l'analyse des biopsiés dirigées.

Les protocoles de SA préconise habituellement la réalisation de biopsies de réévaluation afin de diagnostiquer une éventuelle progression et de reclassifier le patient. Ainsi dans une publication de Bul¹⁵ le pourcentage de reclassification était de 21,5% à un an. Pour les équipes du MSKCC¹⁶ et de Berglund¹⁷, ils étaient de 35% et 28% à 3mois.

L'intérêt de notre étude est de permettre une reclassification plus précoce des patients en orientant dès la première série biopsique les prélèvements sur des zones cibles.

De plus, l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires de patients éligibles à la SA met en évidence un « upgrading » (Gleason ≥ 7) ou un « upstaging » (>pT2c) chez 43,9% des patients confirmés dans l'indication de SA par le couple IRM-mp+/-BD. Cette proportion est en accord avec les données de la littérature puisque des diverses publications, utilisant des critères d'inclusion différents, retrouvent lors de l'analyse anatomopathologique 33,5% de critères défavorables (stade pT3 +/- score de Gleason ≥ 8).¹⁸

Lors de l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires des patients reclassifiés, la proportion de critères défavorables s'élève à 75%. Cela met l'accent sur l'intérêt du couple IRM-mp+/-BD dans l'évaluation des patients avant la surveillance active confirmant les données publiées par Haffner³ qui démontre que la détection et l'évaluation du cancer par le couple IRM+/-BD est plus performante que par une stratégie de biopsies systématisées seules.

Cependant, les études utilisant l'IRM comme critère de sélection sont peu nombreuses.

Cabrera¹⁹ a étudié la valeur de l'IRM avec spectroscopie comme facteur pronostique avant inclusion en SA. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la visibilité de la tumeur sur l'IRM et le risque de progression tumorale. Toutefois la spectroscopie n'est plus recommandée pour la réalisation de l'IRM de prostate²⁰.

Les protocoles IRM actuellement recommandés et associant une séquence pondérée T2, une séquence de diffusion et une étude dynamique en séquence T1 identifient avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94% les tumeurs de volume supérieur à 0,5cm³.

L'IRM-mp apparaît donc comme un outil potentiel pour améliorer la détection des cancers de prostate non significatifs.

Shulka-Dave²¹ a récemment publié une étude comparant des nomogrammes prédictifs de cancers de prostate non significatifs chez 181 patients. La réalisation d'une IRM prostatique améliore de manière significative la prédiction de présence d'un cancer non significatif.

Margel et al²², a étudié la probabilité de reclassification en fonction des résultats d'une IRM-mp chez des patients en surveillance active. 60 patients ont été inclus.

Les patients bénéficiaient tous d'une IRM 6 semaines après la série de biopsies. Les critères d'éligibilité à la surveillance active étaient les mêmes que ceux utilisés dans notre étude. Les critères de reclassification étaient établis à partir des résultats des biopsies de réévaluation à 1an (présence de score de Gleason ≥ 7 , ≥ 3 biopsies positives, une invasion tumorale $\geq 50\%$ sur une carotte biopsique). Les valeurs prédictives positives et négatives de l'IRM-mp étaient de 83% et 81% respectivement.

Conclusion

L'utilisation de l'IRM-mp+/-BD permet une meilleur évaluation du stade du cancer avec dans notre étude 13,9% de patients reclassifiés.

Une évaluation prospective multicentrique permettrait de confirmer, avec une population plus importante, l'intérêt du couple IRM+/-BD comme examens diagnostiques avant indication à une SA.

Références

1. Salomon L, Azria D, Bastide C, et al: [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. Prog. Urol. 2010; **20 Suppl 4**: S217–251.
2. Klotz LH and Nam RK: Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a “number needed to treat” analysis. Can J Urol 2006; **13 Suppl 1**: 48–55.
3. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al: Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int. 2011; **108**: E171–178.
4. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994; **271**: 368–374.
5. Bouyé S, Potiron E, Puech P, et al: Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. Prostate 2009; **69**: 105–113.
6. Haffner J, Potiron E, Bouyé S, et al: Peripheral zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. Prostate 2009; **69**: 276–282.
7. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, et al: [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. Prog. Urol. 2011; **21**: 18–28.
8. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, et al: Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer 2004; **101**: 2001–2005.
9. Crouzet sebastien, ruffion alain, houlgatte alain, et al: étude des variations de l'incidence et de l'incidence par stade des cancers de prostate en France à partir

de 5 centres.

10. Heijnsdijk EAM, der Kinderen A, Wever EM, et al: Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br. J. Cancer* 2009; **101**: 1833–1838.
11. Ouzzane A, Puech P and Villers A: MRI and surveillance. *Curr Opin Urol* 2012; **22**: 231–236.
12. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; **28**: 126–131.
13. Lee SE, Kim DS, Lee WK, et al: Application of the Epstein criteria for prediction of clinically insignificant prostate cancer in Korean men. *BJU Int.* 2010; **105**: 1526–1530.
14. Beauval J-B, Ploussard G, Soulié M, et al: Pathologic Findings in Radical Prostatectomy Specimens From Patients Eligible for Active Surveillance With Highly Selective Criteria: A Multicenter Study. *Urology*. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429512005018>, accessed August 19, 2012.
15. Bul M, van den Bergh RCN, Rannikko A, et al: Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur. Urol.* 2012; **61**: 370–377.
16. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al: Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J. Urol.* 2011; **185**: 477–482.
17. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al: Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J.*

Urol. 2008; **180**: 1964–1967; discussion 1967–1968.

18. Chun FK-H, Suardi N, Capitanio U, et al: Assessment of pathological prostate cancer characteristics in men with favorable biopsy features on predominantly sextant biopsy. *Eur. Urol.* 2009; **55**: 617–628–6.

19. Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, et al: Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology* 2008; **247**: 444–450.

20. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al: Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur. Urol.* 2011; **59**: 477–494.

21. Shukla-Dave A, Hricak H, Akin O, et al: Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. *BJU Int.* 2012; **109**: 1315–1322.

22. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N, et al: Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J. Urol.* 2012; **187**: 1247–1252.

AUTEUR : Nom Marlière

Prénom François

Date de Soutenance : 18 septembre 2012

Titre de la Thèse : Intérêt du couple IRM multiparamétrique / biopsies dirigées (IRM-mp+/-BD) dans la reclassification d'une population éligible à la surveillance active (SA) pour cancer de prostate.

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES de chirurgie générale, DESCQ d'urologie

Mots-clés : Prostate, cancer, Surveillance active, IRM, biopsies dirigées

Résumé :

Objectif : L'objectif principal de cette thèse est d'étudier rétrospectivement la performance de l'IRM couplée aux biopsies dirigées pour « reclassifier » les patients sélectionnés pour la SA à partir des résultats des biopsies de 2008 à 2011 systématisées seulement.

Méthode : A partir de la base de donnée d'urologie du CHRU de Lille une sous population de 122 patients éligible à la SA à été constituée.

Après relecture des résultats du couple IRM-mp+/-BD, 2 groupes ont été constitués :

- Le groupe 1 regroupait les patients dont l'indication de SA (microfoyers de bas grade) était confirmée par les résultats de l'IRM-mp couplés aux biopsies dirigées
- Le Groupe 2, les patients dont l'analyse des résultats de l'IRM-mp couplées aux biopsies ne permettait plus de poser l'indication de SA car reclassifiés dans un stade supérieur après couple IRM-mp+/-BD

Nous avons réalisé à partir de ces deux sous populations

- une étude de la performance de l'IRM-mp couplée aux biopsie dirigées pour reclassifier les patients sélectionnés pour la SA
- une étude de la corrélation des résultats des biopsies systématisées et dirigées avec le stade pathologique des patients validés en SA mais pris en charge chirurgicalement.

Résultats : On met en évidence une augmentation de 100% (9 à 18) du nombre de patients inclus dans un protocole de SA entre 2008 et 2011. Au cours de la période 2008-2011, 26,3% de la population biopsiée répondait aux critères de SA. Le couple IRM-mp+/-BD a permis de reclassifier 13,9% de la population. L'étude des résultats anatomopathologiques des pièces opératoires d'une population de patients éligible à la SA à partir des données des biopsies systématisées mais reclassifié par le couple IRM-mp+/-BD révèle que 75% des pièces opératoires présentent un stade pathologique défavorable.

Conclusion L'utilisation de l'IRM-mp+/-BD permet une meilleur évaluation du stade du cancer avec dans notre étude 13,9% de patients reclassifiés.

Une évaluation prospective multicentrique permettrait de confirmer, avec une population plus importante, l'intérêt du couple IRM+/-BD comme examens diagnostiques avant indication à une SA.

Composition du Jury :

Président : Pr A. Villers

Assesseurs : Pr L. Lemaitre, Pr X. Leroy, Dr P. Puech