



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer par voie ouverte et laparoscopique avec ou sans assistance robotisée: résultats à 10 ans.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 2014 à 18H00  
au Pôle Recherche  
**Par Jérôme RIZK**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Laurent LEMAITRE**

**Monsieur le Professeur Xavier LEROY**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Adil OUZZANE**

## LISTE DES ABREVIATIONS

ATCD	Antécédents
BDD	Base de données
BP	Biopsies de prostate
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
DIM	Département d'information médicale
FRANCIM	France-cancer-incidence et mortalité
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
HR	Hazard Ratio
IC <sub>95%</sub>	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
PI-RADS	Prostate imaging reporting and data system
PSA	Antigène spécifique prostatique
PT	Prostatectomie totale
PT-O	Prostatectomie totale par voie ouverte
PT-L	Prostatectomie totale par voie laparoscopique
PT-R	Prostatectomie totale par voie laparoscopique robot-assistée
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	11
<b>I- INTRODUCTION</b> .....	12
<b>II- MATERIELS ET METHODES</b> .....	14
1- Population d'étude.....	14
2- Evaluation clinique et suivi post-opératoire.....	15
3- Evaluation anatomo-pathologique.....	15
4- Analyse statistique.....	16
<b>III- RESULTATS</b> .....	17
1- Résultats cliniques et pathologiques.....	17
2- Résultats carcinologiques.....	20
<b>IV- DISCUSSION</b> .....	34
<b>V- CONCLUSION</b> .....	39
<b>VI- REFERENCES</b> .....	40
<b>VII- ANNEXES</b> .....	43

## RESUME

### Introduction

La prostatectomie totale, un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate, est réalisée par voie ouverte, laparoscopique et laparoscopique robot-assistée. Il y a peu de données de séries françaises disponibles sur la survie sans récurrence biologique stratifiée selon les voies d'abord et les groupes à risque de D'Amico.

### Objectif

Evaluer les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer avec une stratification selon la voie d'abord et la classification de D'Amico avec un suivi de plus de 10 ans. Mesurer la valeur pronostique du stade tumoral et des caractéristiques pathologiques sur la récurrence biologique.

### Matériels et Méthodes

Etude de suivi de cohorte de 1313 patients consécutifs traités en première intention par prostatectomie totale pour cancer de prostate localisé ou localement avancé entre janvier 2000 et juillet 2013 dans notre centre. Les interventions étaient réalisées par voie ouverte (63,7%), laparoscopique (10%) et laparoscopique robot-assistée (26,4%). Les variables étudiées étaient le PSA préopératoire, le stade clinique, le score de Gleason biopsique, le stade pathologique et le score de Gleason de la pièce opératoire. La récurrence biologique était définie par un PSA > 0,1 ng/ml et augmentant sur 2 dosages après chirurgie. La survie sans récurrence biologique était décrite par la méthode de Kaplan Meier et était comparée entre les groupes par le test du Log-Rank. L'analyse des facteurs de risque pathologiques était réalisée par le modèle de Cox en analyse multivariée.

### Résultats

Le suivi médian était de 57 mois (EIQ : 31-90). Le taux de marges chirurgicales positives était de 32,6% sans différence entre les voies d'abord ( $p = 0,87$ ). En analyse univariée, la voie d'abord n'était pas significativement associée au risque de récurrence biologique ( $p = 0,06$ ). En stratifiant selon le stade pathologique et les deux voies d'abord les plus utilisées (ouverte et robot-assistée), il n'existait pas de différence significative des taux de marges chirurgicales positives pour les stades pT2 ( $p = 0,7$ ) et les stades pT3 ( $p = 0,66$ ). La survie sans récurrence biologique à 10 ans était de 77% pour l'ensemble de la cohorte et de 88,5%, 71,6% et 53,5% respectivement pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé de D'Amico. En analyse multivariée, le facteur pronostic le plus péjoratif était le score de Gleason sur la pièce opératoire ( $p < 0,001$ ). Les autres facteurs de risque indépendants étaient le taux de PSA préopératoire, le stade pathologique de la pièce opératoire et le statut des marges chirurgicales (tous les  $p < 0,01$ ).

### Conclusion

Les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer ne montrent pas de différence significative en fonction de la voie d'abord. Il existe une différence significative de la survie sans récurrence biologique selon les groupes à risque de D'Amico. Le facteur pronostic le plus péjoratif de récurrence était le score de Gleason de la pièce opératoire. Nos résultats de survie sans récurrence biologique soulignent la place de la prostatectomie totale en alternative au traitement par radio-hormonothérapie dans les patients à haut risque de récurrence.

## INTRODUCTION

Avec 53 465 cas incidents en 2009 selon FRANCIM (Réseau des registres français de cancer), le cancer de prostate est toujours le premier cancer chez l'homme en France (1). La prostatectomie totale (PT), un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate, est la seule thérapeutique pour laquelle un bénéfice sur la survie spécifique et la survie sans métastase a été démontré dans un essai randomisé versus surveillance simple (2). Le bénéfice sur la survie spécifique était le plus important pour les patients de moins de 65 ans (RR = 0,45) et ceux ayant un cancer de prostate de risque intermédiaire selon la classification de D'Amico (RR = 0,38). Dans une étude de registres incluant 34 515 patients traités pour un cancer de prostate avec un suivi médian de 5,37 ans, le risque de décès spécifique était majoré d'un facteur de 1,76 en cas de traitement par radiothérapie comparativement au traitement par chirurgie dans les cas de cancers localisés quelque-soit le groupe pronostique selon la classification de D'Amico ( $p = 0,17$ ) (3).

Depuis la réalisation de la première prostatectomie totale par voie périnéale en 1904 par Young et Halsted (4), puis par voie abdominale rétro-pubienne (PT-O) par Millin en 1945 (5), la technique a été standardisée par Walsh dans les années 80 qui a décrit les principes de la préservation nerveuse (6). La prostatectomie par voie laparoscopique (PT-L) débuta en France à la fin des années 90 et bénéficia en moins de dix ans de l'assistance robotisée (PT-R) (7,8). Ces trois voies d'abord sont actuellement utilisées sans qu'aucune n'ait montré de supériorité sur le plan carcinologique (9). Néanmoins, une méta-analyse récente rapporte un taux de marges positives inférieur pour la voie laparoscopique robot-assistée par rapport à la voie ouverte dans les tumeurs confinées à la glande (pT2) (10).

Les résultats carcinologiques après PT ont été publiés sur une série française après PT-O et après stratification des patients selon les groupes à risque de D'Amico (11). Cependant, depuis la diffusion de la voie laparoscopique et de la voie laparoscopique robot-assistée, on manque de

données de séries françaises disponibles sur la survie sans récurrence biologique stratifiée selon les voies d'abord et les groupes à risque de D'Amico.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer avec une stratification selon la voie d'abord et la classification de D'Amico avec un suivi de plus de 10 ans. L'objectif secondaire était de mesurer la valeur pronostique du stade tumoral et des caractéristiques pathologiques sur la récurrence biologique.

## MATERIELS ET METHODES

### 1. Population d'étude

Etude de cohorte sur base de données prospectivement tenue incluant 1361 patients consécutifs traités en première intention par PT pour cancer de prostate localisé ou localement avancé (cT1 à cT3) entre janvier 2000 et juillet 2013 dans le service d'urologie du CHRU de Lille. Cinq mêmes opérateurs ont réalisés 77% des PT. Le diagnostic d'adénocarcinome de prostate était fait sur des biopsies systématisées écho-guidées, avec ou sans biopsies dirigées complémentaires selon les résultats de l'IRM pré-biopsique lorsque celle-ci était réalisée. L'indication d'un traitement curatif chirurgical était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les critères d'inclusion étaient les cancers de prostate localisés ou localement avancés (cT1 à cT3) et suivis soit sans traitement adjuvant, soit avec traitement adjuvant (n = 112) dans les 3 mois post-opératoires par radiothérapie isolée du fait d'un stade pathologique pT3-R1 et avec un PSA < 0,1 ng/ml à un mois dans le cadre d'essai clinique. Les exclusions concernaient 12 PT de rattrapage après radiothérapie (RT) ou HIFU glande entière, 3 PT de rattrapage après traitements partiels et 33 patients qui ont eu une hormonothérapie néo-adjuvante.

Les procédures chirurgicales étaient réalisés par voie ouverte rétropubienne (PT-O) dans 63,7% des cas (836/1313), par voie laparoscopique (PT-L) dans 10% des cas (131/1313) et par voie laparoscopique robot-assistée (PT-R) dans 26,4% des cas (346/1313). Le choix de la voie d'abord dépendait du choix de l'opérateur et de la disponibilité du Robot Da Vinci® depuis février 2008. Avant 2008, 86% des PT étaient réalisées par voie ouverte et 14% par voie laparoscopique. Après 2008, 44% étaient réalisées par voie ouverte, 50% par voie laparoscopique robot-assistée et 6% par voie laparoscopique. La dissection variait en fonction du stade tumoral et était extra-fasciale en cas

de risque d'extension tumorale extra-prostatique et inter-fasciale dans les autres cas. L'indication de PT pour les stades cT3 était prise en fonction du bilan d'imagerie par IRM préopératoire et de la possibilité d'exérèse ou non de la tumeur par PT. L'indication du curage ganglionnaire suivait les référentiels du CCAFU au moment de la prise en charge du patient et en tenant compte des conditions chirurgicales.

## **2. Evaluation clinique et suivi post-opératoire**

Les données cliniques, anatomo-pathologiques et de suivi étaient prospectivement renseignées dans une base de données numérique comme suit: âge au diagnostic, stade clinique TNM (cTNM), taux sérique de PSA total, score de Gleason sur les biopsies de prostate (BP) (12), date de la PT, voie d'abord, réalisation d'un curage ganglionnaire, résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire, traitement adjuvant et suivi (Annexes A, B et C). Les patients étaient classés selon les groupes pronostiques de D'Amico (Annexe D).

Un dosage du taux sérique de PSA total étaient réalisés à 1 mois, 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et annuellement, sans limite de durée. La récurrence biologique était définie par un PSA total  $> 0,1$  ng/ml en post-opératoire et confirmé par deux autres dosages successifs suivant les recommandations du CCAFU. Les patients étaient censurés à la date de la récurrence biologique ou à la date des dernières nouvelles en cas d'absence de récurrence.

## **3. Evaluation anatomo-pathologique**

L'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires était réalisé selon la technique de référence de Stanford au sein du service d'anatomo-pathologie du CHRU de Lille (13) (Annexe E). Brièvement, la prostate était encrée en noir et en vert au niveau du côté droit et gauche



respectivement, fixée dans le formol puis incluse en totalité dans la paraffine après section des vésicules séminales. La pièce était ensuite tranchée selon un plan perpendiculaire à la surface prostatique postérieure à intervalles réguliers tous les 3 mm. Une marge chirurgicale positive était définie par la présence de glandes tumorales au contact de l'encre. Les données prises en compte dans la base de données étaient les suivantes : stades pathologiques pT et pN, score histopronostique de Gleason sur la pièce opératoire, statut des marges chirurgicales (positives ou négatives) (Annexe F).

#### **4. Analyse statistique**

Les paramètres qualitatifs étaient décrits par les effectifs et pourcentages. Les paramètres quantitatifs étaient exprimés en termes de médiane et écart inter-quartiles (EIQ). Les variables nominales étaient comparées par le test du Chi<sup>2</sup> et les variables quantitatives par le test t de Student ou le test de Kruskal-Wallis. Pour étudier la récurrence biologique, les méthodes d'analyse de survie étaient utilisées. La survie sans récurrence biologique était décrite par la méthode de Kaplan Meier et était comparée entre les groupes par le test du Log-Rank. Les associations bivariées entre la récurrence biologique et les caractéristiques des patients, de la tumeur et de la chirurgie étaient analysées par le modèle de Cox ; le poids de chaque facteur était estimé par le calcul du rapport de risques instantanés : Hazard Ratio (HR). Excepté les facteurs avec un taux de données manquantes supérieur à 20%, les facteurs associés au risque de récurrence biologique au seuil de significativité de 20% en analyse bivariée étaient introduits dans un modèle de Cox multivarié. La simplification de ce modèle était réalisée par une méthode de sélection pas à pas descendante avec remise en cause. Le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

## RESULTATS

### 1. Résultats cliniques et pathologiques

Au total, 1313 patients étaient inclus dans l'étude. Les caractéristiques de la population totale et après stratification en groupes à risque de D'Amico sont rapportées dans le tableau 1. Un curage ganglionnaire était réalisé dans 55,4% des cas (727/1313) et respectivement dans 43,6% des cas (237/544), 60,4% des cas (357/591) et 74,7% des cas (133/178) pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé de D'Amico. Le taux de marges chirurgicales positives était de 32,6%. Ce taux était deux fois plus important dans les tumeurs pT3 par rapport aux tumeurs pT2 (53% versus 24%,  $p < 0,001$ ). Les caractéristiques de la population après stratification en fonction de la voie d'abord sont rapportées dans le tableau 2. Aucune différence significative n'était retrouvée en terme de marges chirurgicales positives entre les trois voies d'abord utilisées ( $p = 0,87$ ). En stratifiant selon le stade pathologique et les deux voies d'abord les plus utilisées (PT-O et PT-R), il n'existait pas de différence significative des taux de marges chirurgicales positives pour les stades pT2 (24,7% pour PT-O versus 23,5% pour PT-R,  $p = 0,7$ ) et les stades pT3 (51,8% versus 54,4%,  $p = 0,66$ ).

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population totale et après stratification en groupes à risque de D'Amico

Données	Groupe à risque de D'Amico			Total
	Faible	Intermédiaire	Elevé	
<b>Effectifs (%)</b>	544 (41,4)	591 (45)	178 (13,6)	1313
<b>Age médian (EIQ)</b>	62 (58-67)	64 (59-68)	62 (58-68)	63 (58-68)
<b>PSA médian en ng/ml (EIQ)</b>	5,9 (4,6-7,4)	7,8 (5,7-11,5)	10,65 (6,4-21)	6,8 (5,1-9,8)
<b>Stades cliniques cT (%)</b>				
T1	373 (68,6)	320 (54,1)	57 (32)	750 (57,1)
T2	171 (31,4)	271 (45,9)	73 (41)	515 (39,2)
T3a	0	0	32 (18)	32 (2,4)
T3b	0	0	16 (9)	16 (1,2)
<b>Score de Gleason sur BP (%)</b>				
< 7	541 (99,4)	159 (26,9)	50 (28,1)	750 (57,1)
3 + 4	2 (0,4)	336 (56,9)	43 (24,2)	381 (29)
4 + 3	1 (0,2)	96 (16,2)	21 (11,8)	118 (9)
> 7	0	0	64 (36)	64 (4,9)
<b>Voie d'abord (%)</b>				
PT-O	347 (63,8)	377 (63,8)	112 (62,9)	836 (63,7)
PT-L	52 (9,6)	58 (9,8)	21 (11,8)	131 (10)
PT-R	145 (26,7)	156 (26,4)	45 (25,3)	346 (26,4)
<b>Stades pathologiques pT (%)</b>				
pT2	463 (85,1)	383 (64,8)	67 (37,6)	913 (69,5)
pT3a	73 (13,4)	174 (29,4)	71 (39,9)	318 (24,2)
pT3b	8 (1,5)	34 (5,8)	40 (22,5)	82 (6,3)
<b>Score de Gleason sur pièce de PT (%)</b>				
< 7	266 (48,9)	92 (15,6)	17 (9,6)	375 (28,6)
3 + 4	244 (44,9)	325 (55)	63 (35,4)	632 (48,1)
4 + 3	25 (4,6)	132 (22,3)	29 (16,3)	186 (14,2)
> 7	9 (1,7)	42 (7,1)	69 (38,8)	120 (9,1)
<b>Marges chirurgicales positives (%)</b>	123 (22,6)	217 (36,7)	88 (49,4)	428 (32,6)
<b>Radiothérapie adjuvante (%)</b>	14 (2,6)	54 (9,1)	44 (24,7)	112 (8,5)

**Tableau 2** : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population selon la voie d'abord

Données	Voie ouverte	Voie laparoscopique	Voie robot	p
<b>Effectifs (%)</b>	836 (63,7)	131 (10)	346 (26,3)	
<b>Age médian (EIQ)</b>	63 (58-68)	63 (59-68)	62,5 (58-67)	0,26
<b>Groupe à risque de D'Amico (%)</b>				
Faible	347 (41,5)	52 (39,7)	145 (41,9)	0,94
Intermédiaire	377 (45,1)	58 (44,3)	156 (45,1)	
Élevé	112 (13,4)	21 (16)	45 (13)	
<b>PSA médian en ng/ml (EIQ)</b>	7,1 (5,3-10)	7 (5,2-12,2)	6,4 (5-9)	0,003
<b>Stades cliniques cT (%)</b>				
T1	420 (50,2)	61 (46,6)	269 (77,7)	< 0,001
T2	380 (45,5)	59 (45)	76 (22)	
T3a	21 (2,5)	10 (7,6)	1 (0,3)	
T3b	15 (1,8)	1 (0,8)	0	
<b>Score de Gleason sur BP (%)</b>				
< 7	496 (59,3)	78 (59,5)	176 (50,9)	0,036
3 + 4	234 (28)	34 (26)	113 (32,7)	
4 + 3	72 (8,6)	15 (11,5)	31 (9)	
> 7	34 (4,1)	4 (3,1)	26 (7,5)	
<b>Stades pathologiques pT (%)</b>				
pT2	583 (69,8)	87 (66,4)	243 (70,2)	< 0,001
pT3a	191 (22,8)	36 (27,5)	91 (26,3)	
pT3b	62 (7,4)	8 (6,1)	12 (3,5)	
<b>Score de Gleason sur pièce de PT (%)</b>				
< 7	257 (30,7)	44 (33,6)	74 (21,4)	0,009
3 + 4	400 (47,8)	61 (46,6)	171 (49,4)	
4 + 3	109 (13)	18 (13,7)	59 (17,1)	
> 7	70 (8,4)	8 (6,1)	42 (12,1)	
<b>Marges chirurgicales positives (%)</b>	275 (32,9)	40 (30,5)	113 (32,7)	0,87
<b>Radiothérapie adjuvante (%)</b>	82 (9,8)	10 (7,6)	20 (5,8)	0,07

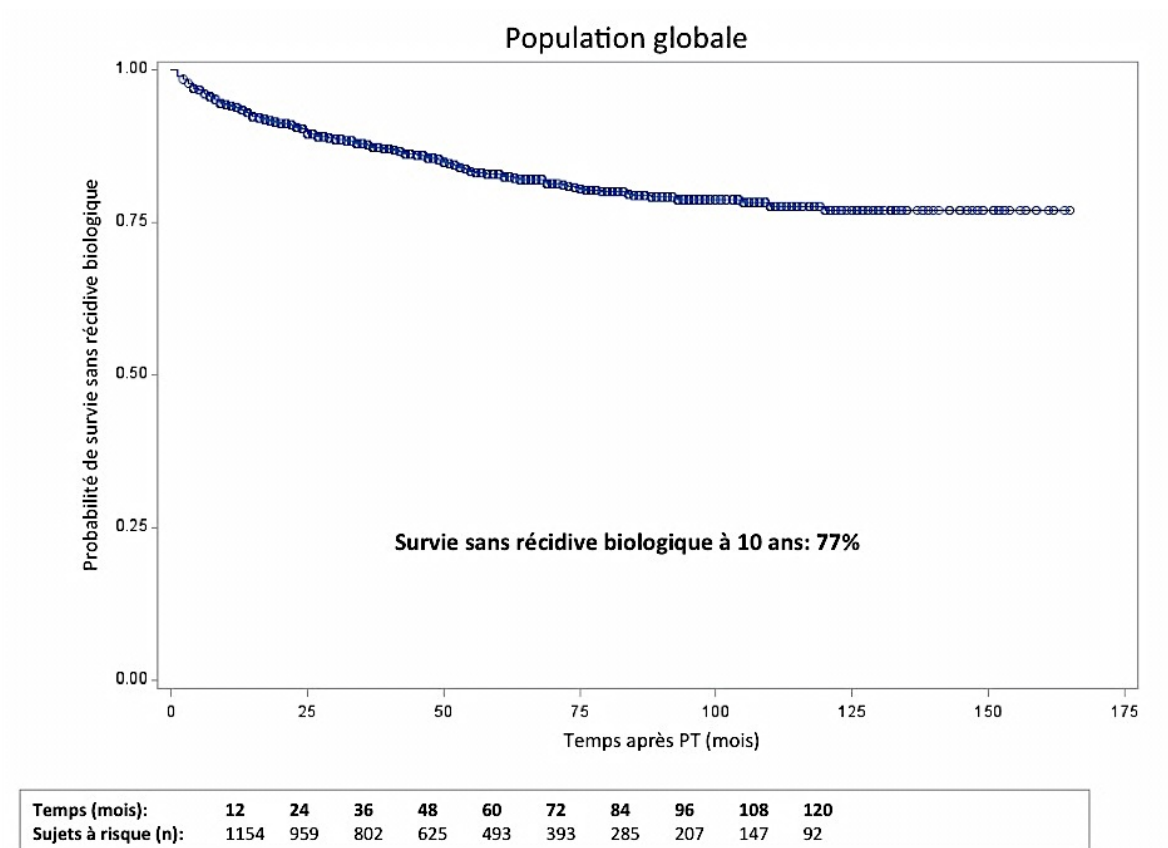
## **2. Résultats carcinologiques**

Le suivi médian de notre série était de 57 mois (EIQ : 31-90). Le suivi minimal était de 3 mois. Cinquante six patients sont décédés pendant le suivi de l'étude dont 14 liés au cancer de prostate. La mortalité péri-opératoire dans les 90 jours concernait un patient qui était décédé à 2 mois après PT et les 13 autres étaient décédés d'une progression tumorale au delà de 3 mois avec une médiane de survie de 84 mois (EIQ : 21-114). Parmi les patients ayant eu un curage ganglionnaire, 2,5% (18/727) étaient classés pN+.

Au cours du suivi, 205 patients ont présenté une récurrence biologique après un délai médian de 18 mois (EIQ : 7-41). Aucune récurrence biologique n'était observée après un délai maximal de 93 mois, 120 mois et 76 mois pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé de D'Amico respectivement.

Dans l'ensemble de notre population, la probabilité de survie sans récurrence biologique à 10 ans était de 77% (IC<sub>95%</sub> : 73,2-80,3) (figure 1). Ces taux de survie stratifiés selon les différentes variables sont présentés dans le tableau 3. En subdivisant le score de Gleason 7, la survie sans récurrence biologique des tumeurs classées 3+4 = 7 était significativement supérieure à celle des tumeurs classées 4+3 = 7 sur la pièce de PT et sur les BP ( $p < 0,001$ ). En analyse univariée, le PSA préopératoire, le score de Gleason sur les BP, le stade clinique cT, le stade pathologique pT, le score de Gleason sur la pièce opératoire et le statut des marges chirurgicales étaient associés au risque de récurrence biologique. La voie d'abord n'était pas significativement associée au risque de récurrence et donc n'était pas introduite dans l'analyse multivariée ( $p = 0,06$ ). En analyse multivariée, le facteur pronostic le plus péjoratif était le score de Gleason sur la pièce opératoire (HR = 6, IC<sub>95%</sub> : 3,4-10,5 pour le score de Gleason > 7 versus < 7 ;  $p < 0,001$ ). Les autres facteurs pronostiques indépendants de récurrence biologique étaient le PSA préopératoire, le stade pT et le

statut des marges chirurgicales (tableau 4). Les courbes de survie sans récurrence biologique sont présentées sur les figures 2 à 9.



**Figure 1:** Survie sans récurrence biologique pour la population globale, selon la méthode de Kaplan Meier

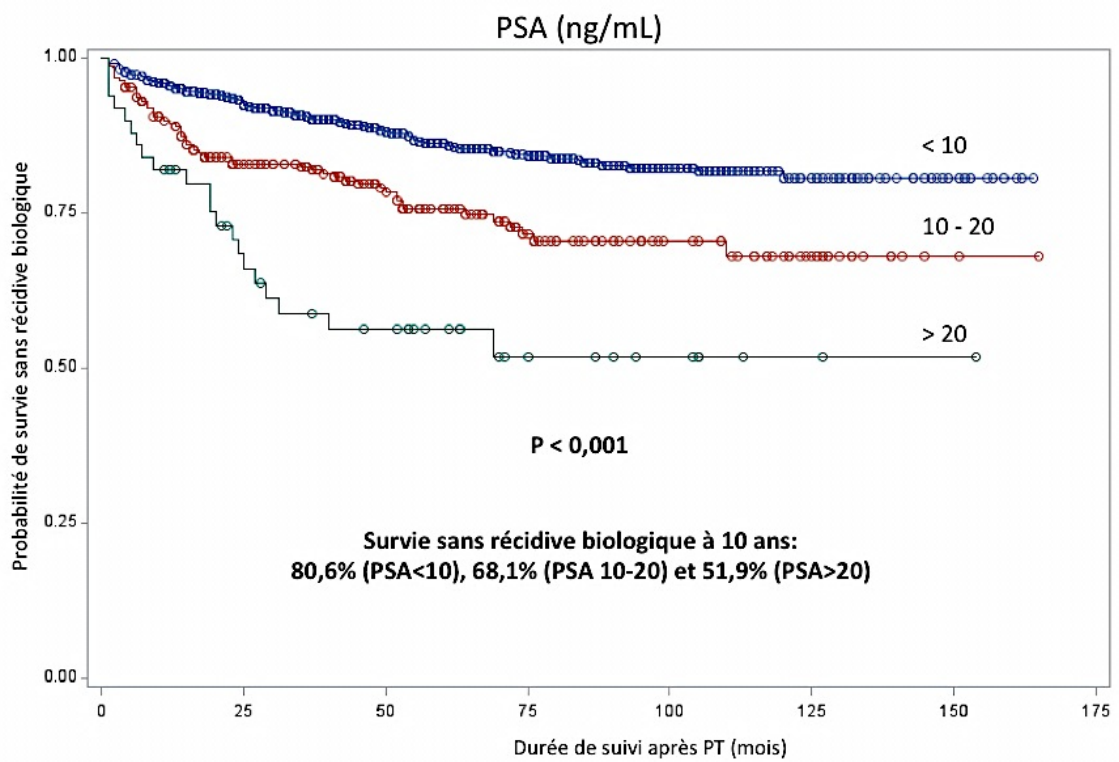
**Tableau 3** : Survie sans récurrence biologique de la population

Données	Taux de survie sans récurrence biologique (% avec IC <sub>95%</sub> )				p
	3 ans	5 ans	7 ans	10 ans	
<b>Population globale</b>	87,7 (85,7-89,5)	82,9 (80,4-85,1)	79,7 (76,8-82,3)	77 (73,2-80,3)	
<b>Groupe à risque de D'Amico</b>					< 0,001
faible	95,2 (93-96,8)	91,3 (88,1-93,7)	89,2 (85,4-92)	88,5 (84,5-91,6)	
intermédiaire	86,5 (83,2-89,1)	80,9 (76,9-84,3)	77,7 (73-81,6)	71,6 (64,1-77,8)	
élevé	67,8 (59,7-74,7)	62,2 (53,2-69,9)	53,5 (42,2-63,5)	53,5 (42,2-63,5)	
<b>Stade clinique T</b>					< 0,001
T1	91,3 (88,9-93,2)	87,5 (84,4-90,1)	85,6 (81,9-88,6)	84,5 (80-88)	
T2	85,7 (82,2-88,5)	80,8 (76,8-84,2)	77,1 (72,7-81)	72,5 (66-78)	
T3	60 (44,1-72,8)	48,2 (32-62,6)	40,2 (23,9-55,9)	40,2 (23,9-55,9)	
<b>PSA (ng/ml)</b>					< 0,001
< 10	90,6 (88,4-92,3)	86,2 (83,5-88,5)	83,6 (80,4-86,3)	80,6 (76,3-84,3)	
10 - 20	82,5 (77,1-86,8)	75,6 (69,1-80,9)	70,5 (62,8-76,9)	68,1 (59,2-75,5)	
> 20	58,8 (44,1-71,6)	56,2 (40,5-69,3)	51,9 (35,3-66,2)	51,9 (35,3-66,2)	
<b>Score de Gleason sur les BP</b>					< 0,001
< 7	94,5 (92,5-95,9)	90 (87,2-92,2)	87,3 (84-90)	86 (82,1-89,1)	
3 + 4	82,2 (77,6-85,9)	78,2 (72,9-82,5)	74,9 (68,7-80)	72,6 (65,8-78,3)	
4 + 3	72,3 (62,1-80,2)	60,6 (48,1-70,9)	51,6 (37,3-64,1)	27,5 (6,8-53,9)	
> 7	60,8 (44,9-73,5)	56,8 (40-70,5)	56,8 (40-70,5)	-	
<b>Stade pathologique T</b>					< 0,001
pT2	92,6 (90,5-94,2)	89,1 (86,5-91,2)	86,8 (83,7-89,3)	83,5 (78,9-87,1)	
pT3	76,4 (71,6-80,5)	68,1 (62,3-73,3)	62,3 (55,6-68,2)	61 (54-67,3)	
<b>Score de Gleason sur la pièce de PT</b>					< 0,001
< 7	96 (93,3-97,6)	94 (90,7-96,2)	92,8 (89-95,4)	91,5 (86,3-94,7)	
3 + 4	89,3 (86,4-91,6)	84 (80,3-87,05)	79,8 (75,4-83,6)	78 (73,1-82,1)	
4 + 3	81,1 (74,1-86,4)	69,9 (60,3-77,6)	62,6 (51,4-71,9)	46,4 (24,9-65,4)	
> 7	60,9 (50,3-69,9)	54,2 (42,1-64,7)	54,2 (42,1-64,7)	54,2 (42,1-64,7)	
<b>Marges chirurgicales</b>					< 0,001
positives	77,9 (73,4-81,8)	72,4 (67,3-76,9)	66,7 (60,6-72)	63,3 (56,3-69,6)	
négatives	92,4 (90,4-94,1)	88 (85,2-90,3)	85,9 (82,7-88,6)	83,4 (78,9-87,1)	
<b>Voie d'abord</b>					0,06
ouverte	86,2 (83,6-88,5)	80,8 (77,7-83,6)	77,6 (74,1-80,7)	75,9 (72,1-79,3)	
laparoscopique	88,3 (81,3-92,8)	85,7 (78,2-90,7)	82,5 (73,5-88,6)	73,4 (56,4-84,6)	
robot	91,8 (87,9-94,5)	89 (82,7-93,1)	89 (82,7-93,1)	-	

**Tableau 4** : Analyse uni et multivariée du risque de récurrence biologique après prostatectomie totale selon le modèle de Cox

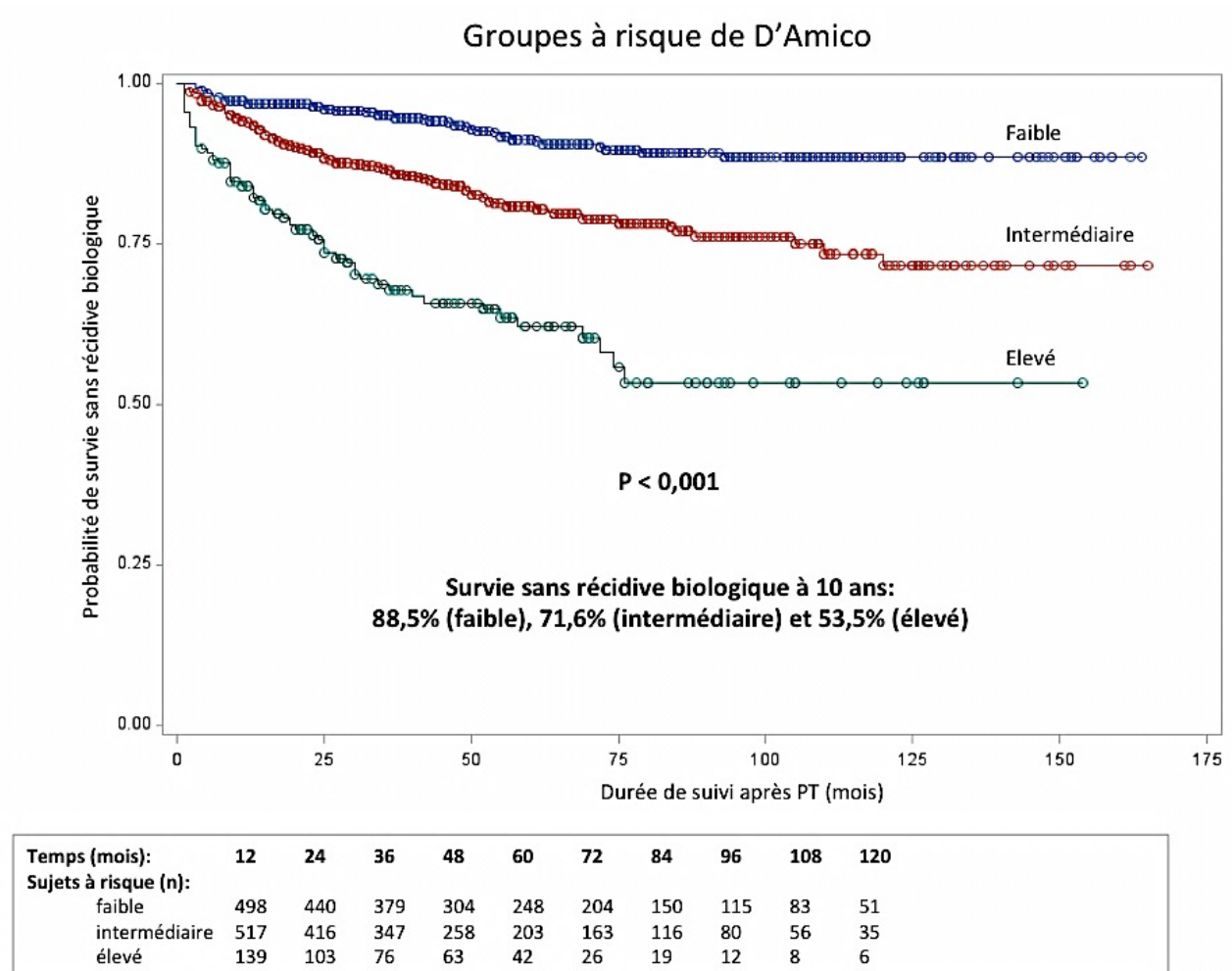
Co-variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC <sub>95%</sub> )	p	HR (IC <sub>95%</sub> )	p
<b>PSA (ng/ml)</b>				
10-20 versus < 10	2 (1,5-2,7)	< 0,001	1,6 (1,2-2,2)	0,004
> 20 versus < 10	4 (2,5-6,4)	< 0,001	2,1 (1,3-3,3)	0,003
<b>Score de Gleason sur PT</b>				
3 + 4 versus < 7	3 (1,9-4,7)	< 0,001	2,2 (1,4-3,6)	0,001
4 + 3 versus < 7	5,9 (3,6-9,9)	< 0,001	3,7 (2,2-6,4)	< 0,001
> 7 versus < 7	11,4 (6,8-19,1)	< 0,001	6 (3,4-10,5)	< 0,001
<b>Stade pathologique</b>				
pT3 versus pT2	3,3 (2,5-4,3)	< 0,001	1,7 (1,2-2,3)	< 0,001
<b>Marges chirurgicales</b>				
Positives versus négatives	2,8 (2,1-3,7)	< 0,001	1,7 (1,3-2,3)	< 0,001



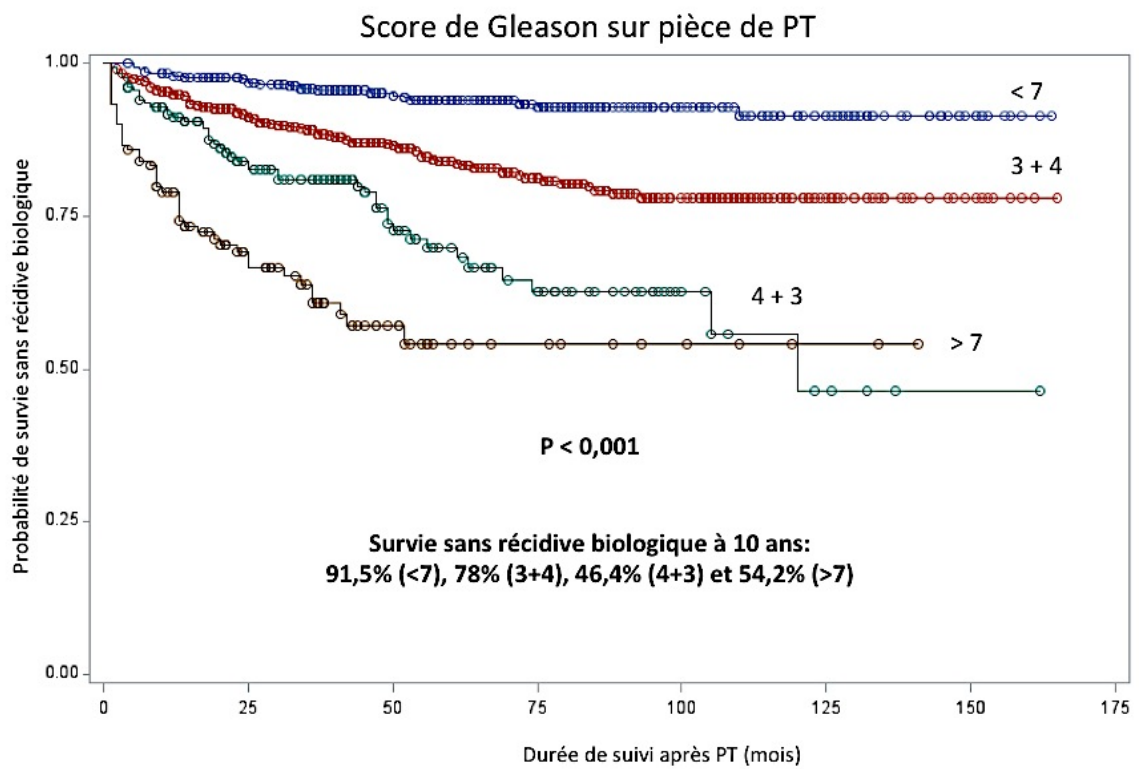


Temps (mois):	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sujets à risque (n):										
< 10	898	756	624	484	385	315	227	164	112	69
10 – 20	218	174	154	120	92	68	49	37	32	21
> 20	38	29	24	21	16	10	9	6	3	2

**Figure 2 :** Survie sans récurrence biologique en fonction du taux de PSA plasmatique, selon la méthode de Kaplan Meier (tous les p < 0,01 après appariement sur les strates)

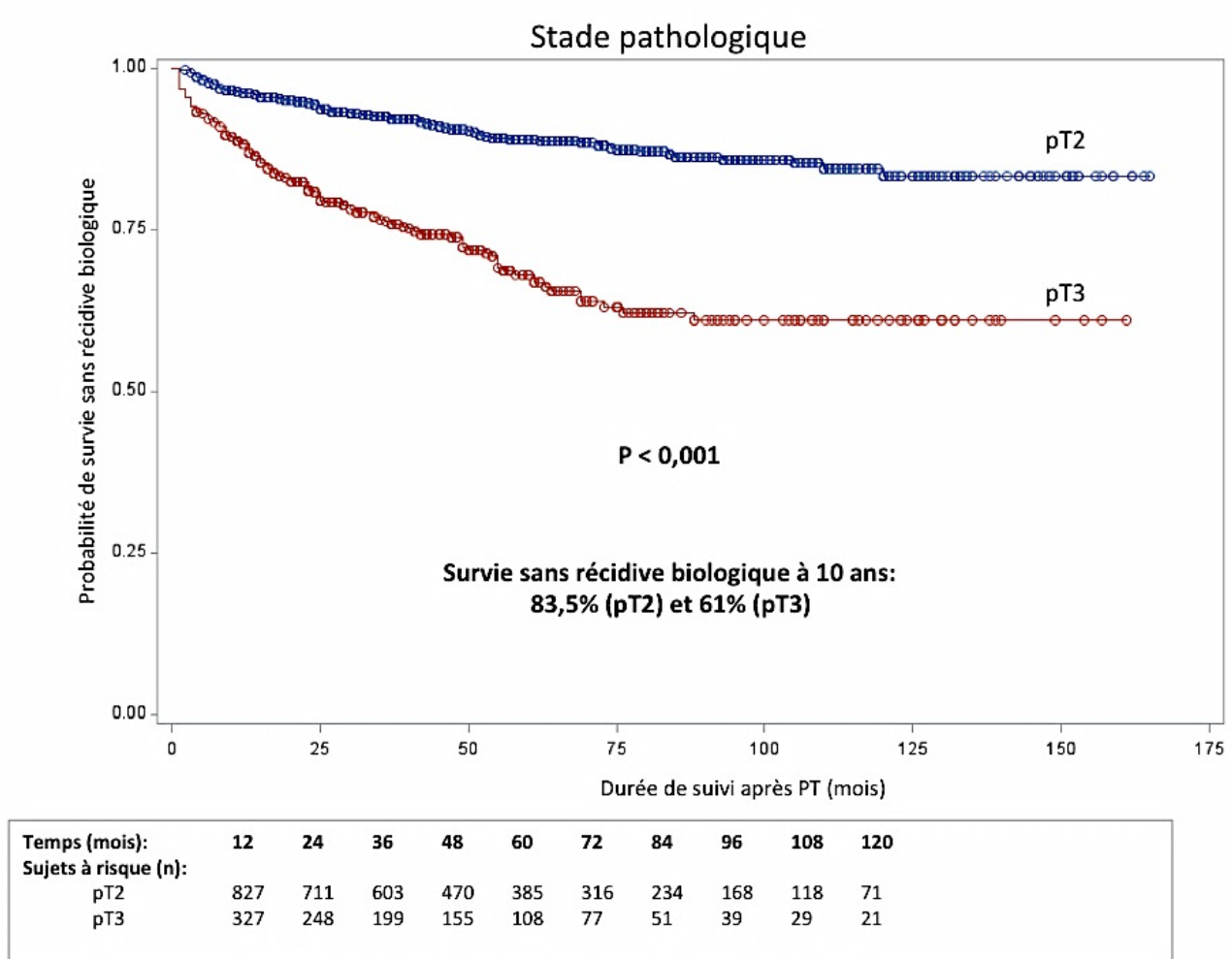


**Figure 3** : Survie sans récurrence biologique en fonction du groupe à risque de D'Amico, selon la méthode de Kaplan Meier (tous les  $p < 0,01$  après appariement sur les strates)

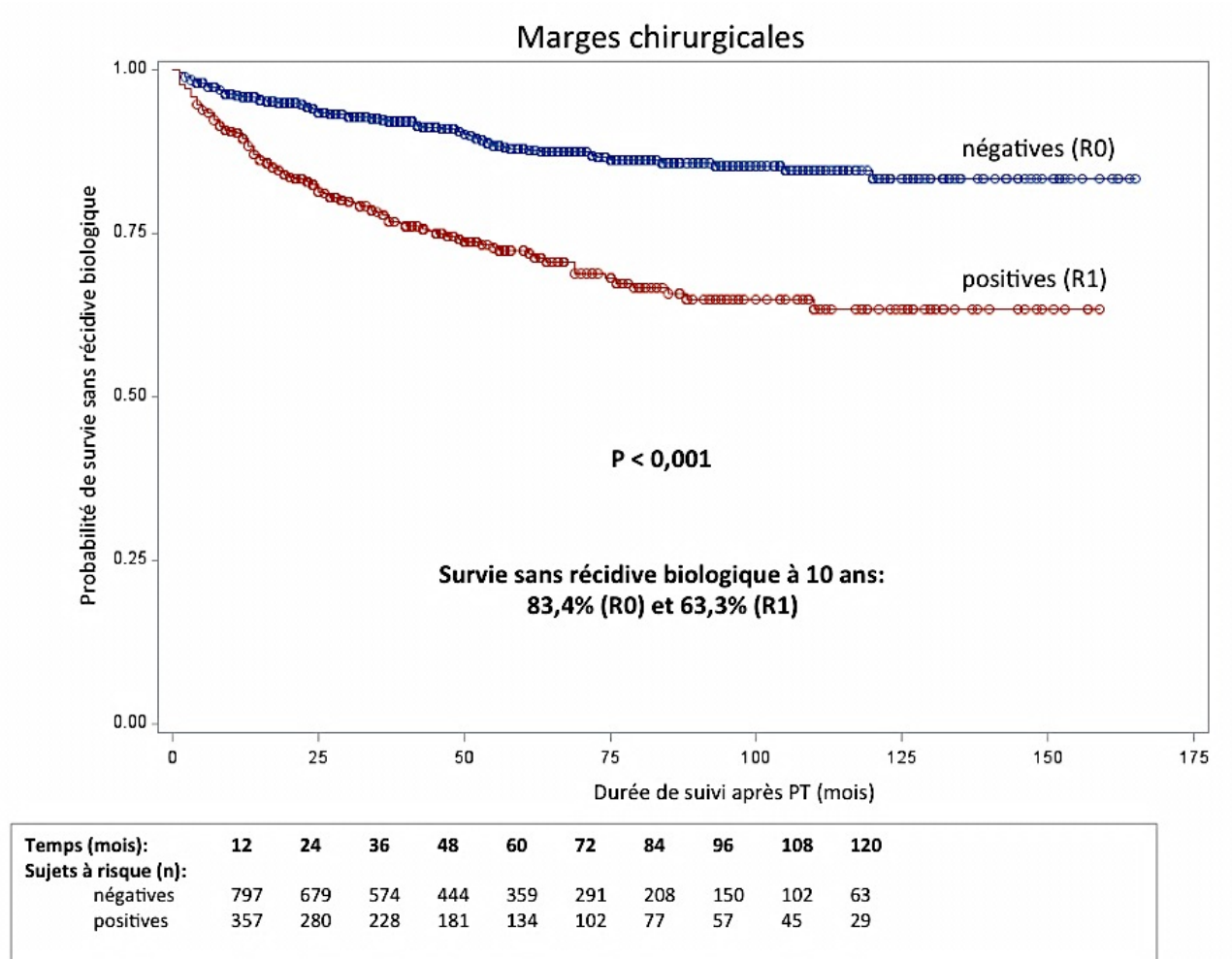


Temps (mois):	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sujets à risque (n):										
< 7	358	322	285	234	197	158	113	89	68	46
3 + 4	556	465	382	307	242	194	143	99	69	39
4 + 3	155	115	96	61	43	32	22	14	6	5
> 7	85	57	39	23	11	9	7	5	4	2

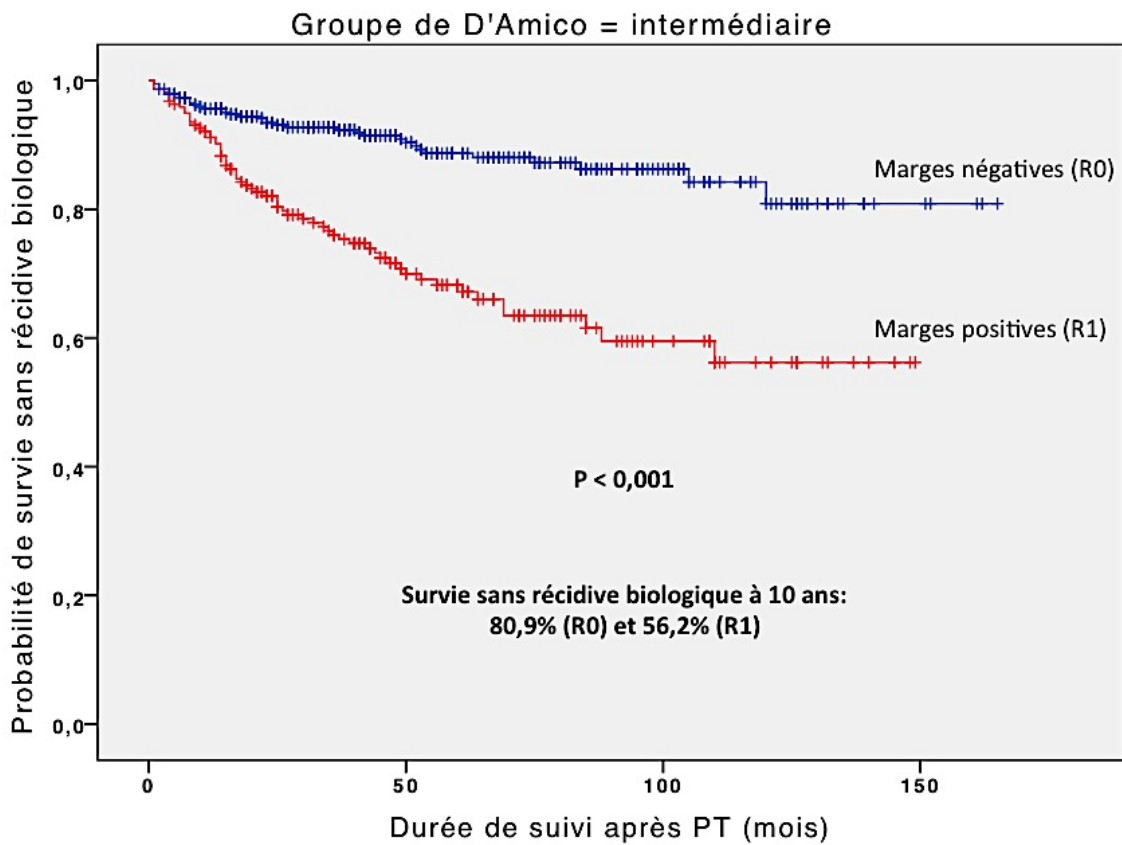
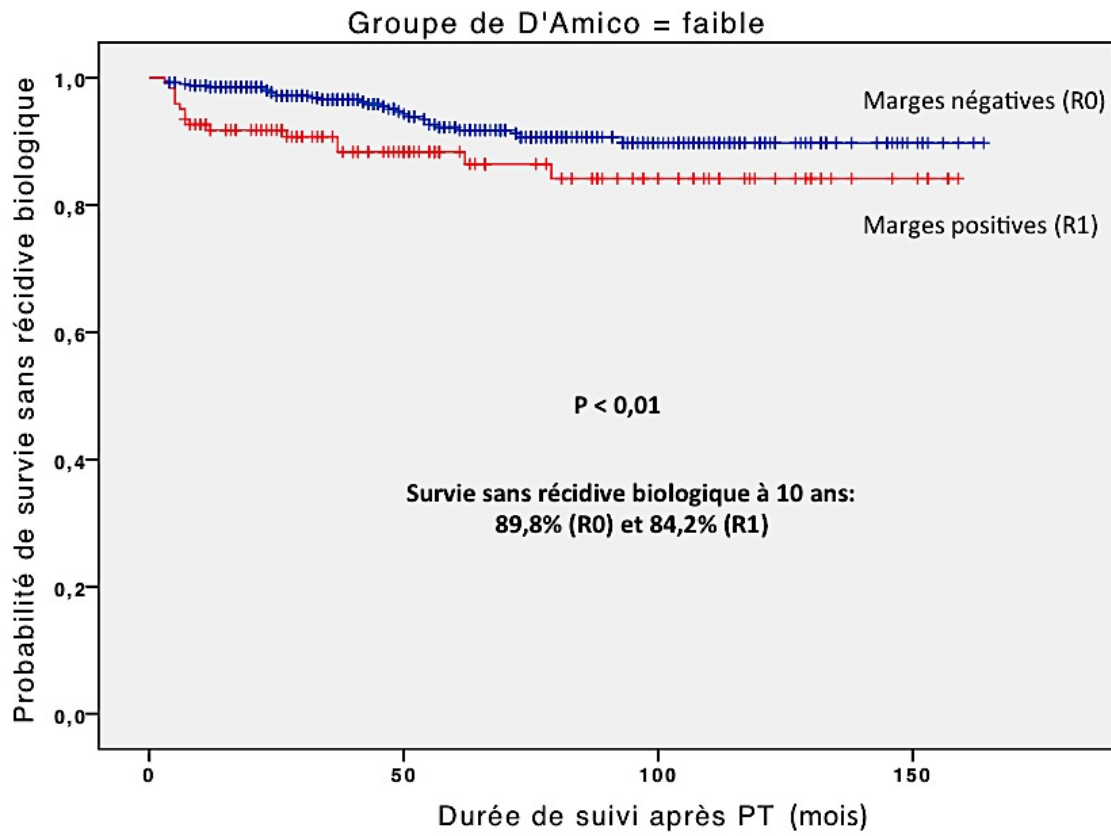
**Figure 4 :** Survie sans récurrence biologique en fonction du score de Gleason sur pièce opératoire, selon la méthode de Kaplan Meier (tous les  $p < 0,001$  après appariement sur les strates)

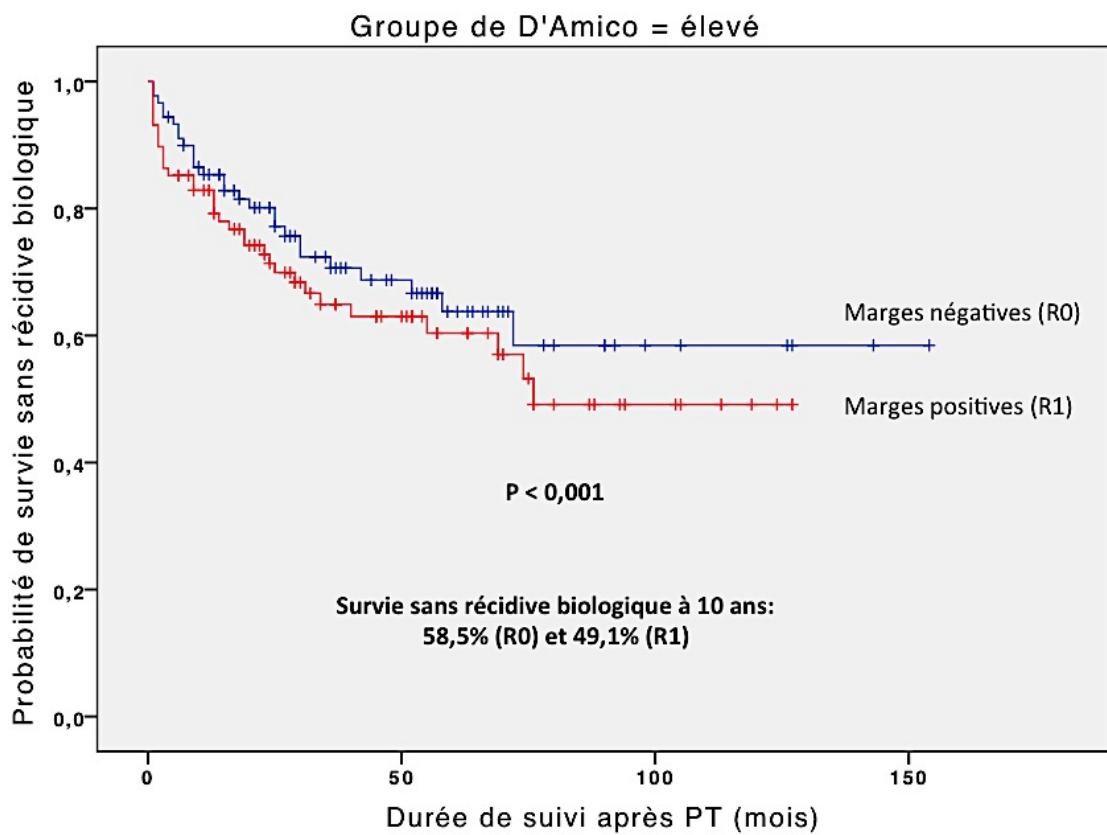


**Figure 5 :** Survie sans récurrence biologique selon le stade pathologique, selon la méthode de Kaplan Meier

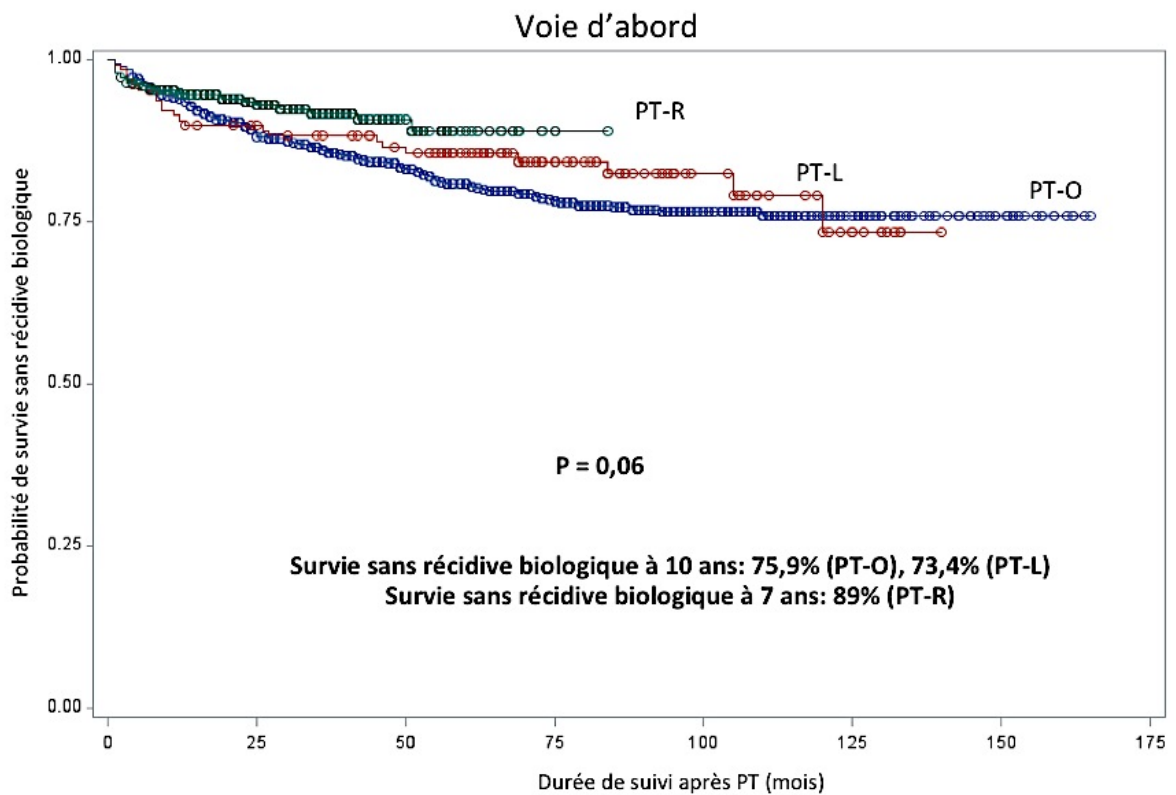


**Figure 6 :** Survie sans récurrence biologique en fonction du statut des marges chirurgicales, selon la méthode de Kaplan Meier





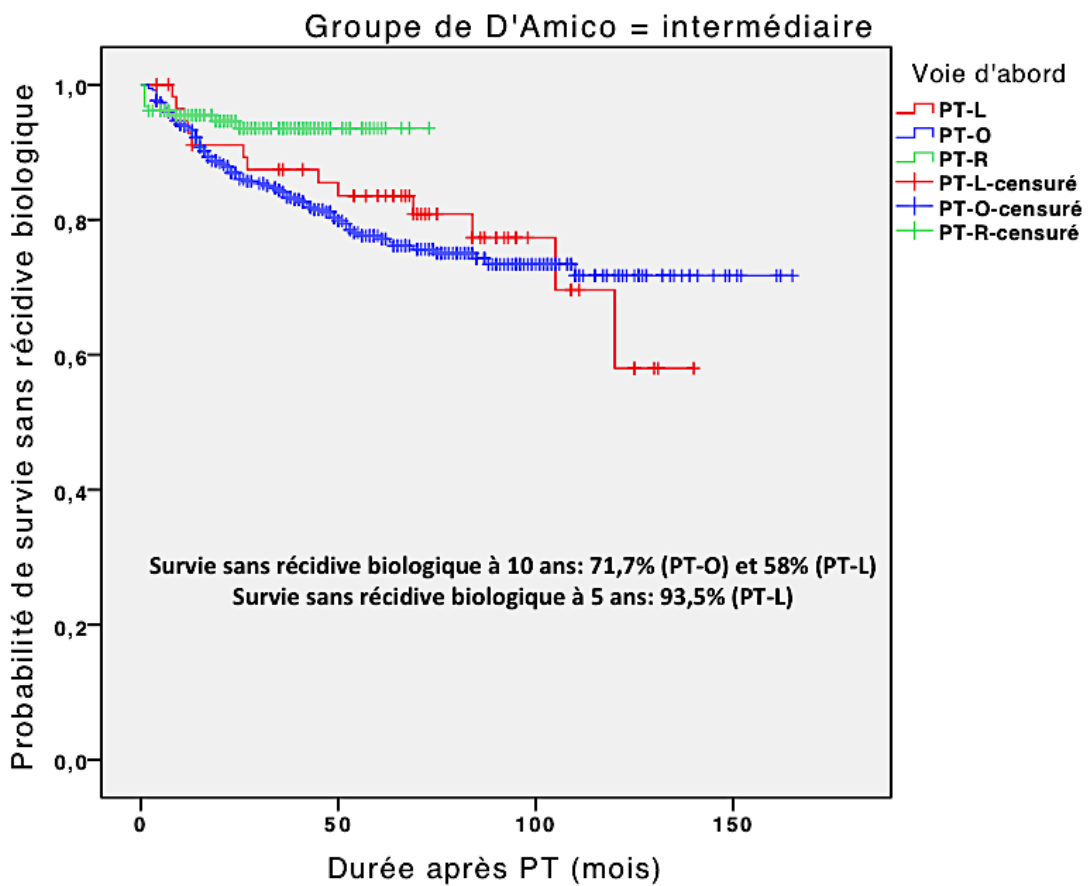
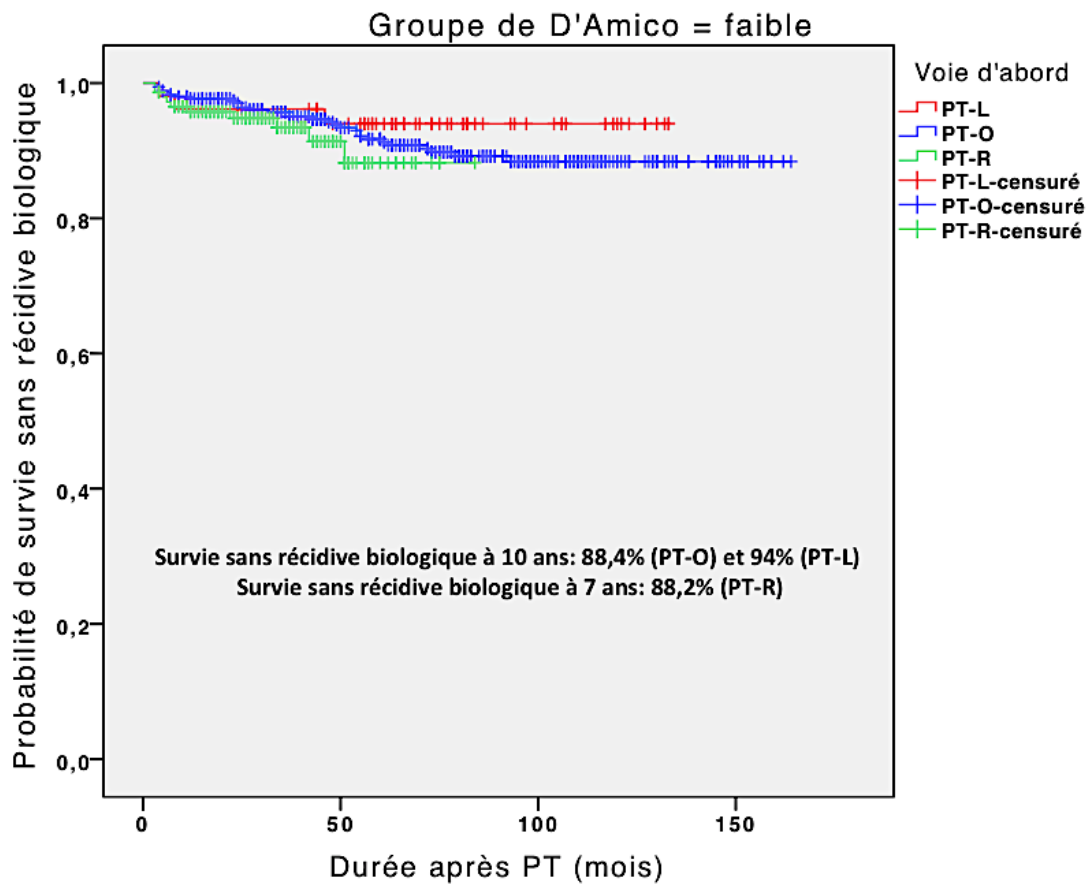
**Figure 7** : Survie sans récurrence biologique en fonction du statut des marges chirurgicales après stratification d'après la classification de D'Amico, selon la méthode de Kaplan Meier

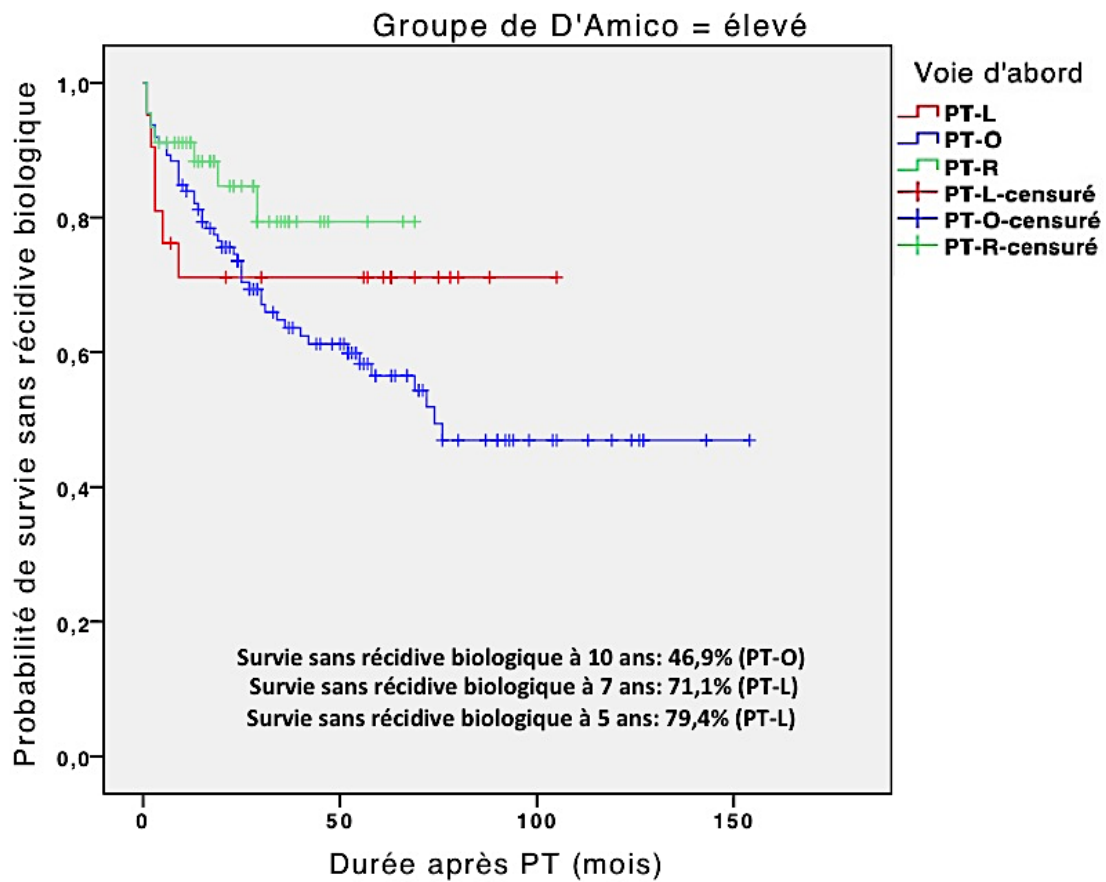


Temps (mois):	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Sujets à risque (n):										
PT-O	756	647	571	473	393	331	245	180	128	80
PT-L	116	111	105	98	82	57	40	27	19	12
PT-R	282	201	126	54	18	5	0	0	0	0

**Figure 8 :** Survie sans récurrence biologique en fonction de la voie d'abord, selon la méthode de Kaplan Meier







**Figure 9 :** Survie sans récurrence biologique en fonction de la voie d'abord après stratification d'après la classification de D'Amico, selon la méthode de Kaplan Meier

## DISCUSSION

Dans la présente étude, nous avons rapporté une survie sans récurrence biologique à 10 ans après PT de 88,5%, 71,6% et 53,5% pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement. Dans la série de la Mayo Clinic qui incluait 7 591 patients traités par PT pour cancer, ces taux de survie sans récurrence biologique à 10 ans étaient de 82%, 65% et 55% pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement (14). Nos taux de survie sont plus élevés pour les groupes à risque faible et intermédiaire mais plus faibles pour le groupe à risque élevé de D'Amico. Cela pourrait s'expliquer par le fait que notre série incluait 178 cas (13,6%) de cancers à risque élevé selon la classification pronostique de D'Amico dont 32 tumeurs de stade clinique cT3a (18%) et 16 de stade cT3b (9%) alors que la série de la Mayo Clinic excluait ces tumeurs localement avancées. Une étude rétrospective récente portant sur 12 821 patients traités par PT retrouvait des taux de survie sans récurrence biologique à 10 ans comparables aux nôtres (92,1% pour le groupe à risque faible, 71% pour le groupe à risque intermédiaire et 38,8% pour le groupe à risque élevé ;  $p < 0,01$ ) (15).

Cancers à risque élevé de D'Amico. Une étude rétrospective de Zelefsky et al du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) qui s'intéressait à 906 tumeurs à risque élevé traitées par radiothérapie retrouvait une survie sans récurrence biologique à 10 ans de 48%. En stratifiant la population selon qu'une hormonothérapie adjuvante (69% des cas) ou non était associée, la survie sans récurrence biologique à 10 ans était respectivement de 55% ou de 36% ( $p < 0,001$ ). Nos résultats carcinologiques apparaissent supérieurs à ceux retrouvés pour un traitement par radiothérapie seule et comparables dans le sous-groupe des patients traités par l'association radiothérapie et hormonothérapie (16). Depuis la publication de l'essai Bolla, le traitement standard du cancer de

prostate localement avancé (cT3) est devenu l'association radio-hormonothérapie pour une durée de 2 à 3 ans (17). Par extrapolation, cette attitude a été adoptée pour les tumeurs à haut risque de D'Amico alors qu'il est admis que ce groupe de tumeurs est très hétérogène sur le plan histopronostique. En effet, parmi 712 patients avec un PSA > 20 ng/ml et donc classés à risque élevé, 33% avaient un cancer de stade pT2, 57,9% avaient un score pathologique de Gleason < 7, 54% avaient des marges chirurgicales négatives, et 85% avaient un curage négatif (18). Dans notre série, parmi le groupe des tumeurs à risque élevé, on retrouvait 37,6% de tumeurs de stade pT2, 50,6% de marges chirurgicales négatives et 9,6% de tumeurs de score de Gleason < 7. Ainsi, le traitement chirurgical doit être considéré en alternative à un traitement combiné par radio-hormonothérapie pour les cancers à risque élevé, en fonction du bilan d'imagerie pré-opératoire et de la possibilité d'exérèse de la tumeur (19). Cette hétérogénéité pronostique au sein des tumeurs à risque élevé a fait l'objet d'une publication récente qui proposait, à partir d'une série multicentrique et rétrospective de 1360 patients ayant eu une PT-O pour cancer de prostate à haut risque, une stratification en sous-groupes pronostiques (bon, intermédiaire et mauvais) en terme de survie spécifique (20). La survie sans récurrence biologique à 10 ans pour les tumeurs de stade clinique T3 était de 40,2% dans notre étude. Ce taux était proche de celui observé par l'équipe du MSKCC et qui était de 44% sur une série de 176 tumeurs de stade cT3 (21) et de celui de la Mayo Clinic qui était de 43% sur une série 842 tumeurs de stade cT3 (22).

Notre étude présente l'avantage d'avoir un suivi médian important de plus de 57 mois avec un effectif de 1313 patients.

Résultats en fonction de la voie d'abord. Une revue systématique, dont l'objectif était de comparer sur 79 études les résultats carcinologiques de la PT-R aux 2 autres voies d'abord, retrouvait des résultats comparables. Le taux de marges positives ne variait pas selon la voie d'abord utilisée

(OR : 1,21 pour PT-R versus PT-O ;  $p = 0,19$  et OR : 1,12 pour PT-R versus PT-L ;  $p = 0,47$ ) comme c'était le cas dans notre étude ( $p = 0,87$ ). L'autre variable qui était comparable était la survie sans récurrence biologique (HR : 0,9 pour PT-R versus PT-O ;  $p = 0,53$  et HR : 0,5 pour PT-R versus PT-L ;  $p = 0,14$ ) (9). Dans notre série, le recul après PT-R était insuffisant et ne nous permettait pas de comparer les survies sans récurrence biologique à 10 ans entre les groupes PT-O, PT-L et PT-R. Sur le peu d'études avec un suivi supérieur à 5 ans, la survie sans récurrence biologique à 7 ans après PT-R était d'environ 80% alors que dans notre série elle était de 89% (9). Dans une méta-analyse portant sur 50 études dont une étude randomisée et 5 comparant les 3 voies d'abord, on observait un taux de marges positives statistiquement moins important pour la PT-R par rapport aux autres voies d'abord en cas de tumeur de stade pT2 (RR : 0,63 ; IC95% : 0,49-0,81 ;  $p < 0,001$ ). Néanmoins la plupart des études analysées comportaient des limites méthodologiques (10). Notre taux de marges positives après prostatectomie totale de 32,6% était comparable aux séries publiées où il variait de 11% à 38% (23). Dans la littérature (9), ce taux ne variait pas entre les différentes voies d'abord comme c'était le cas dans notre étude où il était de 32,9% pour la voie ouverte, 30,5% pour la voie laparoscopique et 32,7% pour la voie robot-assistée ( $p = 0,87$ ). Certains auteurs ont rapporté un impact négatif des marges positives sur la survie uniquement pour les tumeurs classées dans les groupes à risque intermédiaire et élevé de D'Amico (24). Par ailleurs, cet impact serait majoré avec la longueur (25), le caractère multifocal et la localisation extra-apicale de la marge positive sur la pièce opératoire (26). Dans notre étude le risque relatif de récurrence biologique était de 1,7 pour les marges positives versus les marges négatives après ajustement aux autres variables. Ce risque était moins important que celui retrouvé dans la série de l'Institut Mutualiste Montsouris où le risque de récurrence biologique était augmenté d'un facteur de 2,1 pour les marges positives versus les marges négatives (27).

Résultats en fonction du grade de Gleason. En stratifiant les adénocarcinomes de prostate de score de Gleason 7 sur les pièces de PT, on retrouvait une survie sans récurrence biologique à 5 et 10 ans pour les tumeurs de score de Gleason 3+4 = 7 supérieure à celle des tumeurs de score de Gleason 4+3 = 7 (84% et 78% versus 69,9% et 46,4%,  $p < 0,001$ ). Ces résultats étaient comparables à ceux publiés dans une série de 1 559 PT où la survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 87,5% pour les Gleason 3+4 = 7 versus 66,5% pour les Gleason 4+3 = 7 ( $p < 0,001$ ) (28). Dans notre étude, le score de Gleason sur la pièce opératoire constituait le facteur pronostique le plus péjoratif avec un risque de récurrence multiplié par 6 pour les tumeurs de score de Gleason  $> 7$  versus  $< 7$  ( $p < 0,001$ ). Ce résultat est en accord avec celui d'une large série de 8 110 patients où ce risque était augmenté d'un facteur de 10.6 (29).

Limites de l'étude. Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Nous n'avons pas exclu les patients qui avaient eu un traitement adjuvant par radiothérapie ( $n=112$ ), par hormonothérapie concomitante ou seule, principalement dans le groupe à haut risque 44 (24,7%). Notre analyse n'a pas pu analyser les données de l'imagerie et spécifiquement de l'IRM préopératoire qui a prouvé son rôle pronostique notamment grâce aux séquences fonctionnelles de perfusion et diffusion. L'évolution des protocoles d'IRM tout au long de notre période d'inclusion, la stadification des lésions visualisées ayant évolué jusqu'à la standardisation par le score PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), ne nous ont pas permis d'obtenir des données homogènes mais qui seront à l'avenir des informations à étudier dans l'évaluation des facteurs pronostiques du cancer de la prostate. Sur le plan histo-pathologique, nous n'avons pas analysé nous n'avons pas analysé la localisation du cancer en fonction de l'anatomie zonale, la longueur des marges chirurgicales et leur localisation, l'invasion péri-nerveuse et le statut ganglionnaire en raison du faible effectif des patients de stade pN+ ( $n=18$ ). Enfin, les effectifs dans les groupes PT-R et surtout PT-L étaient

limités avec un suivi court d'où l'intérêt d'études multicentriques avec un suivi plus long afin d'avoir une meilleure analyse comparative des résultats carcinologiques.

## **CONCLUSION**

Les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer ne montrent pas de différence significative en fonction de la voie d'abord. Il existe une différence significative de la survie sans récurrence biologique selon les groupes à risque de D'Amico. Le facteur pronostique le plus péjoratif de récurrence était le score de Gleason de la pièce opératoire. Nos résultats de survie sans récurrence biologique soulignent la place de la prostatectomie totale en alternative au traitement par radio-hormonothérapie dans les patients à haut risque de récurrence



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: Solid tumors. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. Apr 2014;62(2):95-108.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. Mar 2014;370(10):932-42.
3. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ*. 2014;348:g1502.
4. Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg*. Apr 1905;41(4):549-557.
5. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet*. Dec 1945;2(6380):693-696.
6. Walsh PC, Jewett HJ. Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer*. Apr 1980;45(7 Suppl):1906-1911.
7. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *The Prostate*. Apr 1999;39(1):71-75.
8. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology*. May 2000;55(5):630-634.
9. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. Sep 2012;62(3):382-404.
10. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. Mar 2013;20(3):312-321.
11. Ouzzane A, Koenig P, Ballereau C, Zini L, Ghoneim T, Maladry F, et al. [Oncologic outcomes after radical prostatectomy: French validation of the D'Amico risk group classification]. *Prog Urol*. Dec 2010;20(13):1206-1212.
12. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Sep 2005;29(9):1228-1242.

13. McNeal JE, Haillet O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *The Prostate*. Sep 2001;49(1):48-57.
14. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. Apr 2008;179(4):1354-1360; discussion 1360-1361.
15. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. Nov 2012;80(5):1075-1079.
16. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*. Dec 2011;60(6):1133-1139.
17. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. Nov 2010;11(11):1066-1073.
18. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol*. Jul 2010;58(1):1-7; discussion 10-11.
19. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. Jan 2012;61(1):112-127.
20. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of High-risk Prostate Cancer into Prognostic Categories: A European Multi-institutional Study. *Eur Urol*. Jan 2014.
21. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*. Aug 2006;176(2):564-568.
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. Apr 2005;95(6):751-756.
23. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. Oct 2009;182(4):1357-1363.
24. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol*. Jan 2010;183(1):145-150.

25. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonéau BD, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol.* Jan 2009;55(1):87-99.
26. Kordan Y, Salem S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, Davis R, et al. Impact of positive apical surgical margins on likelihood of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* Dec 2009;182(6):2695-2701.
27. Ouzzane A, Rozet F, Salas RS, Galiano M, Barret E, Prapotnich D, et al. Positive surgical margins after minimally invasive radical prostatectomy in patients with pT2 and pT3a disease could be considered pathological upstaging. *BJU Int.* Apr 2014;113(4):586-591.
28. Jung J-W, Lee JK, Hong SK, Byun S-S, Lee SE. Stratification of Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer. *BJU Int.* Feb 2014.
29. Preston MA, Carrière M, Raju G, Morash C, Doucette S, Gerridzen RG, et al. The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy. *Eur Urol.* Apr 2011;59(4):613-618.

## ANNEXES

### Annexe A : Classification clinique cTNM

#### **T Tumeur primitive**

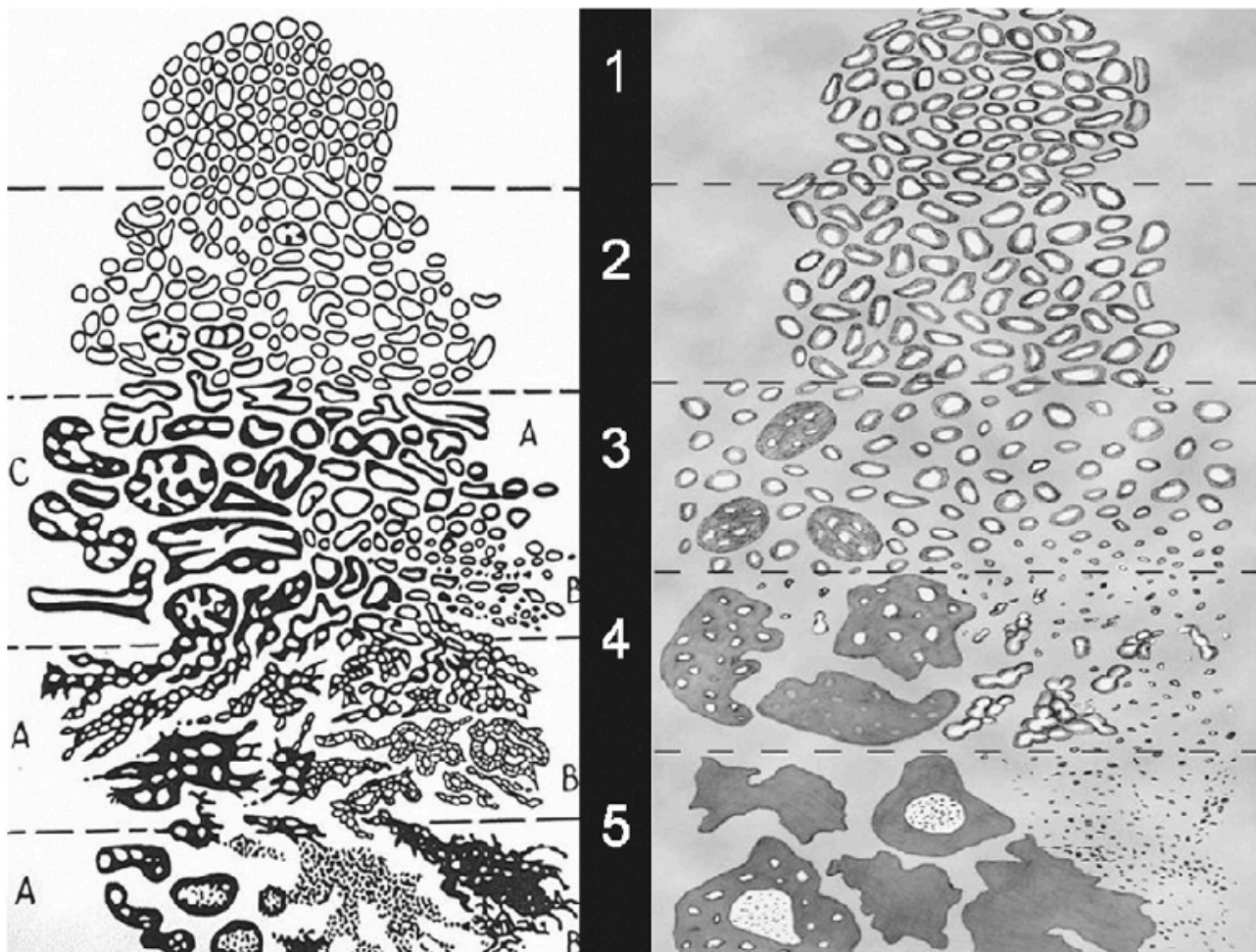
- **Tx** : tumeur primitive non évaluée
- **T0** : tumeur primitive non retrouvée
- **T1** : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
  - **T1a** : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
  - **T1b** : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
  - **T1c** : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- **T2** : tumeur limitée à la prostate
  - **T2a** : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
  - **T2b** : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
  - **T2c** : tumeur atteignant les 2 lobes
- **T3** : extension au- delà de la capsule
  - **T3a** : extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
  - **T3b** : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- **T4** : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

#### **N Ganglions régionaux**

- **Nx** : ganglions régionaux non évalués
- **N0** : absence de métastase ganglionnaire régionale
- **N1** : atteinte ganglionnaire régionale
  - **N1 mi** : métastase ganglionnaire  $\leq 0,2$  cm (optionnel)

#### **Métastases à distance**

- **Mx** : métastases à distance non évaluées
- **M0** : absence de métastase à distance
- **M1** : métastases à distance
  - **M1a** : atteinte des ganglions non régionaux
  - **M1b** : atteinte osseuse
  - **M1c** : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

**Annexe B : Schéma de la classification histopronostique modifiée des grades de Gleason**

Le score de Gleason (de 6 à 10) définit le degré de différenciation tumorale et correspond à la disposition architecturale de cette prolifération observée à faible grossissement, sans prise en compte des anomalies cyto-nucléaires. Il est obtenu en additionnant les grades architecturaux de Gleason (de 3 à 5) des deux contingents les plus représentés.

**Score de Gleason 6:** cancer bien différencié et de bon pronostic

**Score de Gleason 7 à 8:** cancer moyennement différencié

**Score de Gleason 9 à 10:** cancer indifférencié et de mauvais pronostic

**Annexe C : Constitution et mise à jour de la base de données « prostatectomie totale »**

Les données de chaque patient étaient entrées de manière prospective dans la BDD « prostatectomie totale » à partir des dossiers informatisés depuis janvier 2000 jusqu'à juillet 2013. Ces données anonymisées étaient regroupées dans une base de données informatique (logiciel FileMaker Pro®). La mise à jour de la base était réalisée régulièrement de manière à partir du dossier médical informatisé et en cas de données manquantes ou si le patient n'était pas revu en consultation depuis plus de 1 an, il était contacté par téléphone. L'exhaustivité de la base « prostatectomie totale » était contrôlée à partir de 3 sources : les comptes rendus anatomo-pathologiques des pièces de PT, le planning informatisé du programme opératoire (R-Bloc®) avec recherche des PT et à partir du listing des codes CCAM des actes de PT récupéré auprès du DIM.

**Annexe D : Classification des groupes à risque de récurrence biologique selon D'Amico**

	<b>TNM</b>	<b>Score de Gleason</b>	<b>PSA (ng/ml)</b>
<b>Risque faible</b>	≤ T2a (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
<b>Risque intermédiaire</b>	T2b (ou)	7 (ou)	10 - 20
<b>Risque élevé</b>	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

**Annexe E : Protocole de section de la pièce de PT de Stanford**

Base

T

U

V

W

X

Y

Z

Apex

G D

Numéro :  
Nom :  
Prénom :  
Date :  
Renseignements cliniques :

VS

Base

Apex

Col vésical

8mm

3cm

2cm

**Protocole de section**

- 1- sectionner les VS et peser la prostate
- 2- section de la base, apex et col vésical
- 3- section du bloc restant dans la boîte guide
- 4- disposer les sections transverses comme sur le schéma en partant du bas (Z). Repérer l'emplacement de la section prise en congélation.
- 5- sectionner en 2 (puis en 4 si nécessaire) pour obtenir une héli-section postérieure de 3cm x 2cm environ.
- 6- inscrire sur le schéma sur chaque coupe les numéros

**Annexe F: Classification pathologique pTNM****T Tumeur primitive**

- **pT0** : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- **pT2** : tumeur limitée à la prostate
  - **pT2a** : tumeur limitée à un demi- lobe ou moins
  - **pT2b** : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes
  - **pT2c** : tumeur bilatérale
- **pT3** : extension extraprostatique
  - **pT3a** : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
  - **pT3b** : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral
- **pT4** : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

**R Reliquat tumoral postopératoire**

- **Rx** : présence de résidu tumoral non évaluée
- **R0** : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1** : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- **R2** : reliquat tumoral macroscopique



**AUTEUR : Nom : RIZK**

**Prénom : Jérôme**

**Date de Soutenance : 23 Mai 2014**

**Titre de la Thèse : « Résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer par voie ouverte et laparoscopique avec ou sans assistance robotisée: résultats à 10 ans. »**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : DES de chirurgie générale, DESC urologie**

**Mots-clés : cancer de prostate, prostatectomie, récurrence biologique, survie, marges, stade tumoral, Gleason, laparoscopie, D'Amico**

**Titre : « Résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer par voie ouverte et laparoscopique avec ou sans assistance robotisée: résultats à 10 ans. »**

**Contexte :** La prostatectomie totale, un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate, est réalisée par voie ouverte, laparoscopique et laparoscopique robot-assistée. Il y a peu de données de séries françaises disponibles sur la survie sans récurrence biologique stratifiée selon les voies d'abord et les groupes à risque de D'Amico.

**Objectif :** Evaluer les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer avec une stratification selon la voie d'abord et la classification de D'Amico avec un suivi de plus de 10 ans. Mesurer la valeur pronostique du stade tumoral et des caractéristiques pathologiques sur la récurrence biologique.

**Matériels et Méthode :** Etude de suivi de cohorte de 1313 patients consécutifs traités en première intention par prostatectomie totale pour cancer de prostate localisé ou localement avancé entre janvier 2000 et juillet 2013 dans notre centre. Les interventions étaient réalisées par voie ouverte (63,7%), laparoscopique (10%) et laparoscopique robot-assistée (26,4%). Les variables étudiées étaient le PSA préopératoire, le stade clinique, le score de Gleason biopsique, le stade pathologique et le score de Gleason de la pièce opératoire. La récurrence biologique était définie par un PSA > 0,1 ng/ml et augmentant sur 2 dosages après chirurgie. La survie sans récurrence biologique était décrite par la méthode de Kaplan Meier et était comparée entre les groupes par le test du Log-Rank. L'analyse des facteurs de risque pathologiques était réalisée par le modèle de Cox en analyse multivariée.

**Résultats :** Le suivi médian était de 57 mois (EIQ : 31-90). Le taux de marges chirurgicales positives était de 32,6% sans différence entre les voies d'abord ( $p=0,87$ ). En analyse univariée, la voie d'abord n'était pas significativement associée au risque de récurrence biologique ( $p=0,06$ ). En stratifiant selon le stade pathologique et les deux voies d'abord les plus utilisées (ouverte et robot-assistée), il n'existait pas de différence significative des taux de marges chirurgicales positives pour les stades pT2 ( $p=0,7$ ) et les stades pT3 ( $p=0,66$ ). La survie sans récurrence biologique à 10 ans était de 77% pour l'ensemble de la cohorte et de 88,5%, 71,6% et 53,5% respectivement pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé de D'Amico. En analyse multivariée, le facteur pronostic le plus péjoratif était le score de Gleason sur la pièce opératoire ( $p<0,001$ ). Les autres facteurs de risque indépendants étaient le taux de PSA préopératoire, le stade pathologique de la pièce opératoire et le statut des marges chirurgicales (tous les  $p<0,01$ ).

**Conclusion :** Les résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer ne montrent pas de différence significative en fonction de la voie d'abord. Il existe une différence significative de la survie sans récurrence biologique selon les groupes à risque de D'Amico. Le facteur pronostic le plus péjoratif de récurrence était le score de Gleason de la pièce opératoire. Nos résultats de survie sans récurrence biologique soulignent la place de la prostatectomie totale en alternative au traitement par radio-hormonothérapie dans les patients à haut risque de récurrence.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Arnaud VILLERS**

**Assesseurs : Pr Laurent LEMAITRE, Pr Xavier LEROY, Dr Adil OUZZANE**