



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Résultats anatomopathologiques après prostatectomie totale pour cancer chez des patients éligibles à une surveillance active : apport de l'IRM multiparamétrique dans la décision de traitement

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 2016 à 18h
au Pôle Recherche

Par Alexandre Martin-Malburet

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier Leroy

Monsieur le Professeur Philippe Puech

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Adil Ouzzane

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

PSA	Antigène spécifique prostatique
PSAD	Densité du PSA
IRM-mp	IRM multiparamétrique
OR	Odds ratio
SA	Surveillance Active
PT	Prostatectomie totale
CaP	Cancer de prostate
IMC	Indice de masse corporelle
DMT	Diamètre maximal de la tumeur

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes	5
I. Population de l'étude	5
II. Protocole d'imagerie	7
III Protocole des biopsies.....	8
IV Analyse anatomopathologique	8
V Analyse statistique	9
Résultats	11
I. Démographie	11
II. Choix du traitement curatif	11
III Données IRM	13
IV Données des biopsies	13
V Données anatomopathologiques des pièces de PT.....	14
VI Analyse uni- et multivariée	15
Discussion	18
Conclusion	21
Références bibliographiques	22

RESUME

Contexte :

La réalisation d'une IRM suivie d'une série de biopsies systématisées +/- ciblées améliore la sélection des patients en vue d'une surveillance active (SA). Cependant, une discordance peut exister entre une IRM suspecte (présence probable d'un cancer significatif) et des résultats de biopsies (ciblées comprises) en faveur d'un cancer non significatif. L'objectif était d'évaluer l'apport de l'IRM comme paramètre à part entière pour prédire la présence de cancer significatif et pour influencer la décision de traitement chez les patients potentiellement éligibles à une SA sur les critères biopsiques (y compris les biopsies ciblées).

Matériel et méthodes :

Etude rétrospective de 77 patients potentiellement éligibles à une SA pour un cancer de prostate localisé (PSA ≤ 15 ng/mL, stade \leq T2a, score de Gleason=6, 1 à 3 biopsies positives et une longueur tumorale maximale ≤ 5 mm) et traités par prostatectomie totale (PT) entre 01/2008 et 08/2015. Tous les patients ont eu une IRM et des biopsies systématisées +/- ciblées. Pour chaque patient, un score de suspicion IRM a été attribué selon une échelle de 1 à 5. Les facteurs prédictifs de la présence de cancer significatif sur les pièces de PT (score de Gleason ≥ 7 et/ou diamètre tumoral maximal >10 mm) étaient évalués par une régression logistique.

Résultats :

L'âge médian était de 61 ans et le PSA médian de 6,7 ng/ml. Au total, 49 (64%) patients présentaient une IRM positive (score ≥ 3). Un cancer significatif était retrouvé dans 45 (58%) cas. Le taux de cancer significatif était plus élevé chez les patients présentant une IRM positive (76% vs 46% ; $p=0,009$). En analyse multivariée, une IRM positive était un facteur prédictif de la présence d'un cancer significatif sur la pièce opératoire (OR=3,0 ; $p=0,047$), ainsi que l'âge (OR=1,17 ; $p=0,0044$) et la densité du PSA (OR=1,10 ; $p=0,023$).

Conclusion :

Notre étude a montré que l'IRM est un examen fiable pour discriminer les patients éligibles à une SA même en cas de doute après réalisation de biopsies prostatiques comprenant des biopsies ciblées. Cet examen pourrait constituer un critère à part entière en vue d'une inclusion dans les protocoles de SA.

INTRODUCTION

Le dépistage par dosage sérique de l'antigène spécifique de prostate (PSA) a démontré une réduction de la mortalité spécifique par cancer de prostate (CaP) mais s'associe à un sur-diagnostic et un sur-traitement de cancers non significatifs (1). Pour réduire le sur-traitement, la surveillance active (SA) est maintenant une stratégie thérapeutique à part entière dans le CaP localisé à faible risque de progression (2).

La plupart des protocoles de SA combinent des critères cliniques (stade clinique, taux de PSA) et les résultats de biopsies systématisées (score de Gleason, nombre de carottes positives et longueur / taux d'envahissement de la carotte) (3). Cependant, environ 20 à 30% des patients en SA sont reclassifiés au cours du suivi et ceci généralement au cours des 2 premières années suggérant une sous-estimation initiale de la maladie plutôt qu'une progression (4).

Ceci s'explique par l'imprécision des protocoles de biopsies standard basées sur les biopsies systématisées. Dans la zone périphérique, la méconnaissance de la localisation des zones tumorales provoque une sous-estimation de la taille et du grade des cancers significatifs (la biopsie ne ciblant pas les tumeurs dans leur grand axe). Dans les régions antérieures où se situent 20 % des cancers, la réalisation de ces biopsies systématisées postérieures s'accompagne d'erreurs diagnostiques (non détection ou sous-estimation de la taille et du grade des cancers significatifs).

A contrario, les critères actuels pourraient se révéler trop stricts et ainsi exclure certains patients pour lesquels une approche conservatrice serait appropriée et sans risque (5).

La réalisation d'une IRM multiparamétrique (mp) pré-biopsique, dans le cadre d'une meilleure séquence diagnostique, permet de réaliser des biopsies ciblées sur les anomalies vues à l'IRM et d'améliorer ainsi la détection des cancers significatifs, l'évaluation du volume et du grade des tumeurs (6). Cependant, il existe une situation clinique où une discordance apparaît entre un résultat suspect de l'IRM-mp (présence probable d'une lésion significative) et des résultats des biopsies prostatiques (ciblées comprises) en faveur d'un cancer non significatif. L'attitude thérapeutique dans ce cas n'est pas standardisée d'autant plus que les recommandations des associations française et européenne d'urologie (AFU et EAU) n'incluent pas actuellement les résultats de l'IRM-mp dans les critères d'inclusion en vue d'une SA (7).

Plusieurs options pourraient être proposées au patient : réalisation de nouvelles biopsies ciblées, inclusion en SA avec biopsies de réévaluation précoces ou proposition d'un traitement curatif devant le résultat de l'IRM.

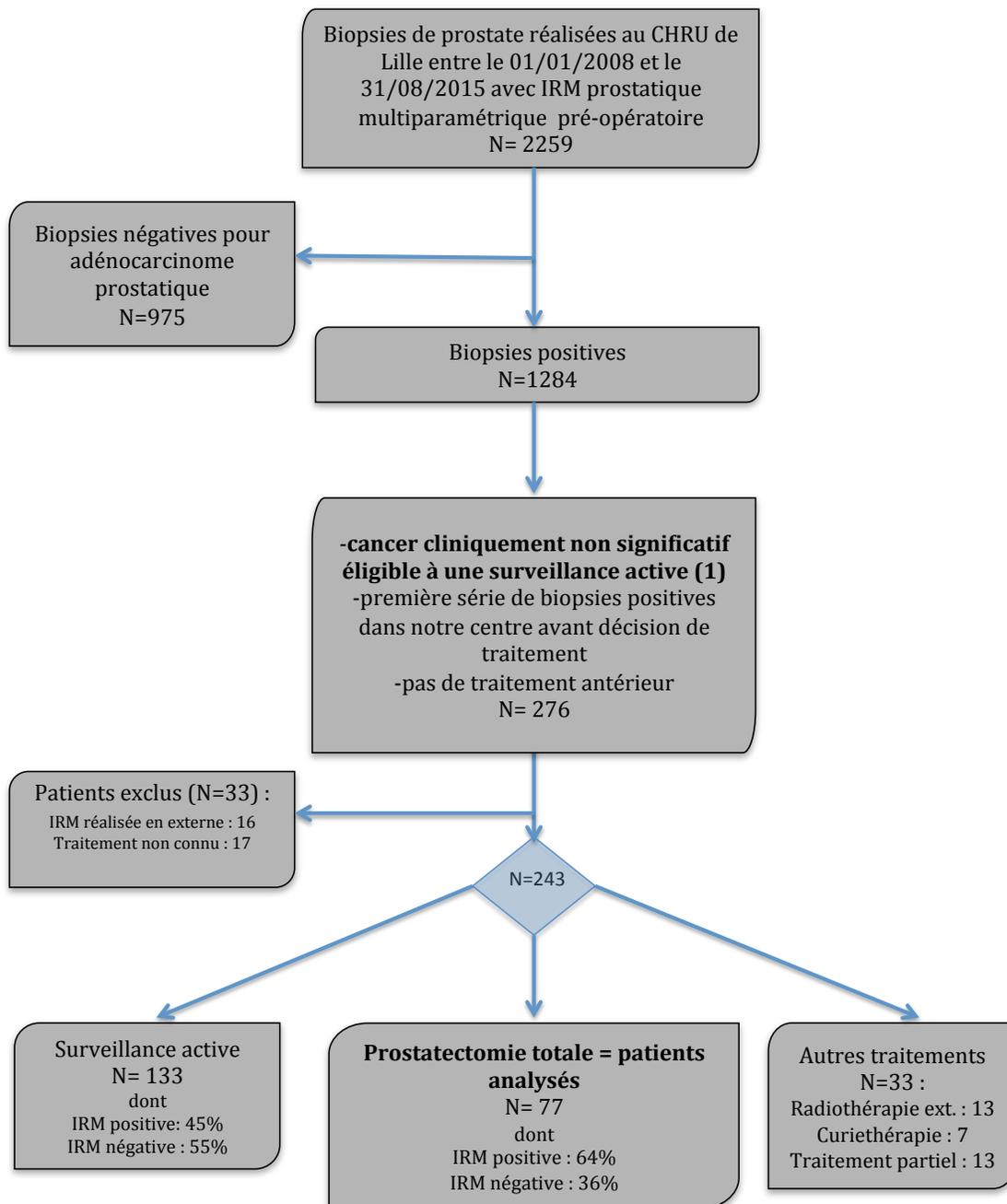
L'objectif de cette étude était d'évaluer l'apport de l'IRM comme paramètre à part entière pour prédire la présence de cancer significatif et pour influencer la décision de traitement chez les patients potentiellement éligibles à une SA sur les critères biopsiques (y compris les biopsies ciblées).

MATERIELS ET METHODES

I. Population d'étude

Etude rétrospective à partir des résultats de 2259 séries de biopsies de prostate, précédées d'une IRM, réalisées au CHRU de Lille entre janvier 2008 et août 2015 (Figure 1). Les données cliniques, biologiques et biopsiques étaient prospectivement collectées dans une base de données de biopsies prostatiques et concernaient : l'âge du patient, les antécédents familiaux de CaP, l'indice de masse corporelle (IMC) , le taux de PSA total, la densité du PSA (PSAD), le stade clinique, le résultat de l'IRM, le nombre total de biopsies réalisées, le nombre de biopsies ciblées et systématisées réalisées, le résultat anatomopathologique, le score de Gleason en cas de présence d'adénocarcinome prostatique, la longueur de cancer par carotte biopsique, le nombre total de biopsies positives, le nombre de biopsies ciblées et systématisées positives. Au total, 276 patients étaient potentiellement éligibles à une SA (PSA ≤ 15 ng/mL ; stade clinique $\leq T2a$; 1 à 3 biopsies positives ; un score de Gleason < 7 et une longueur tumorale maximale de carotte ≤ 5 mm).

Les patients ayant eu un autre traitement qu'une prostatectomie totale (PT) ou avec des données manquantes ont été exclus de l'analyse (n=199). Au total, 77 patients potentiellement éligibles à une SA et traités par PT ont été inclus dans notre étude.

Figure 1 – Diagramme de flux de l'étude

(1) Score de Gleason=6 ; 1 à 3 biopsies positives ; longueur maximale de carotte atteinte ≤ 5mm ; PSA ≤15 ng/mL ; stade clinique ≤ T2a

II Protocole d'imagerie

Au sein du service d'uro-radiologie du CHRU de Lille, chaque patient a bénéficié, avant la réalisation des biopsies prostatiques, d'une IRM prostatique multiparamétrique 1.5 ou 3 Tesla (Philips Medical Systems, Best, Pays-Bas), comprenant une séquence pondérée en T2 pour étude morphologique, une séquence de diffusion avec carte ADC (apparent diffusion coefficient) et une étude dynamique en T1 après injection intraveineuse d'un bolus de 0.1 mmol/kg de Gadolinium suivi d'une injection de 2 mL de sérum salé isotonique. Les zones suspectes pour cancer étaient décrites selon des critères précédemment publiés (8) et reportés selon un schéma prostatique à 27 secteurs (9) tenant compte de l'anatomie zonale de la prostate selon Mac Neal et du siège antérieur ou postérieur des lésions : 12 secteurs postérieurs correspondant aux secteurs échantillonnés par les biopsies prostatiques systématisées, 12 secteurs antérieurs et 3 secteurs dans le stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA). Les zones suspectes pour cancer ont été classées sur une échelle de Likert (cotation de 1 à 5) :

- 1- Zone non suspecte (pas d'anomalie du signal)
- 2- Zone peu suspecte (anomalie du signal non spécifique)
- 3- Zone équivoque
- 4- Zone suspecte (anomalie marquée du signal sur plusieurs séquences)
- 5- Zone très suspecte (anomalie caractérisée du signal sur plusieurs séquences)

Pour chaque lésion cotée 3 à 5, le radiologue produisait un rapport standardisé qui incluait les images clé montrant la localisation, le plus grand diamètre et les limites de la lésion à cibler. Ce rapport était ensuite utilisé pour le guidage des biopsies ciblées. Les critères de probabilité de malignité ont permis de classer les IRM soit comme IRM négative (scores 1 et 2) soit comme positive (score 3,4 ou 5).

III Protocole des biopsies

Avant la procédure, les patients devaient réaliser une préparation rectale par lavement et recevaient systématiquement une antibioprophyllaxie par quinolones. Les patients étaient installés en décubitus latéral gauche. Après réalisation d'une anesthésie locale par bloc nerveux périprostatique à la Lidocaïne 1%, les biopsies prostatiques étaient prélevées à l'aide d'une aiguille à biopsies 18 G sous contrôle échographique par voie endorectale. Tous les patients ont bénéficié d'une série de 10 à 12 biopsies systématisées localisées, dans chaque lobe, à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie à l'IRM (score \geq 3), 2 biopsies ciblées étaient effectuées en se référant au rapport radiologique standardisé et en utilisant les repères de l'anatomie zonale. Pour les lésions de petites tailles (<10 mm de diamètre), le recours à la fusion d'images échographie-IRM était utilisé. Un compte-rendu de la procédure était rempli, précisant les renseignements clinico-biologiques, les anomalies éventuelles retrouvées à l'IRM, le nombre de biopsies réalisées et leur localisation dans les 27 secteurs.

IV Analyse anatomopathologique

Tous les prélèvements (biopsies prostatiques et pièces de prostatectomie) ont été analysés dans le même laboratoire d'anatomo-pathologie. Pour chaque carotte biopsique, était renseigné : sa localisation exacte selon le schéma à 27 secteurs, la présence d'un adénocarcinome prostatique, la longueur totale de la carotte, la

longueur d'envahissement de la carotte, le score de Gleason. Pour chaque série de biopsies, le score de Gleason attribué était le score le plus péjoratif retrouvé sur l'ensemble des biopsies positives. Les pièces de prostatectomie étaient analysées selon le protocole de Stanford. Chaque compte-rendu précisait le nombre de foyers tumoraux, la présence d'une extension extra-prostatique ou d'un envahissement des vésicules séminales, et le statut des marges chirurgicales tumorales. Pour chaque foyer tumoral, le diamètre maximal de la tumeur (DMT), la localisation zonale et antéro-postérieure, la latéralité, le score de Gleason et le pourcentage de grade 4 étaient relevés. En cas de foyers multiples, la tumeur principale était définie par le score de Gleason le plus péjoratif ou par le plus grand diamètre en cas de score de Gleason identique.

La présence d'un cancer significatif était définie par un score de Gleason définitif ≥ 7 (upgrading) et/ou un DMT du foyer principal > 10 mm correspondant à un volume tumoral $> 0,5$ cc (10). En cas d'IRM positive (score ≥ 3) et de cancer significatif sur l'analyse anatomopathologique, une étude de concordance entre la localisation de la lésion suspecte à l'IRM et de la tumeur sur la pièce opératoire était réalisée.

V. Analyse statistique

Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives étaient exprimées en termes de médianes et écart interquartile (EIQ). Les comparaisons entre les différentes populations étaient réalisées par les tests du Khi-2 et de Student ou par les tests de Fisher et de Mann-Whitney en l'absence de normalité (préalablement vérifiée par un test de Shapiro-

Wilk) pour les variables qualitatives et quantitatives, respectivement. Pour une variable catégorielle à trois modalités, une analyse de variance par le test ANOVA a été réalisée.

Pour étudier les facteurs prédictifs de la présence de cancer significatif sur les pièces de PT, une régression logistique était réalisée. On vérifiait pour les variables continues l'hypothèse de log linéarité avant inclusion dans le modèle. La sélection du modèle a été effectuée par une méthode descendante manuelle et une méthode basée sur le score. Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude, on forçait l'inclusion dans le modèle de la variable correspondante aux données de l'IRM. Les variables à sélectionner étaient également soumises à l'avis d'un clinicien afin d'évaluer leur pertinence.

Les facteurs prédictifs suivants ont été testés dans la population générale de l'étude: âge, IMC, PSA total, PSAD, antécédents familiaux, nombre de biopsies positives, longueur tumorale maximale par carotte, résultat de l'IRM-mp (positive ou négative).

Les facteurs prédictifs suivants ont été testés dans la population présentant une IRM positive : positivité des biopsies ciblées, diamètre maximal de la cible à l'IRM, localisation antérieure ou postérieure de la cible.

Le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées par le Module pour l'Enseignement et la Recherche Collaboratifs en Statistique [GIVRE – MERCS] de l'université de Lille 2. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS [SAS Institute version 9.4, Cary, NC, Etats-Unis].

RESULTATS

I Démographie.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et biopsiques de la population générale de l'étude sont résumées dans le tableau 1. Cette population était ensuite séparée en 2 groupes en fonction de la présence (groupe 1) ou de l'absence (groupe 2) d'un cancer significatif sur la pièce opératoire. Les patients sans cancer significatif étaient plus jeunes ($p=0,015$). Aucune autre différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les deux groupes.

II Choix du traitement curatif.

Dans la population présentant une IRM négative, la majorité des patients (64 %) ont été opérés en raison d'un refus de la SA. Chez les patients présentant une IRM positive, 61% des patients se sont vus proposés un traitement curatif en raison de la positivité des biopsies ciblées et 8% en raison d'une IRM suspecte malgré la négativité des biopsies ciblées (Tableau 2).

Tableau 1- Description de la population générale de l'étude

Variable	Tous patients N= 77	Cancer significatif + (groupe 1) N= 45	Cancer significatif - (groupe 2) N=32	P-value
Age (années), médiane (EIQ)	61 (58-66)	64 (60-67)	59,5 (56-63)	0,015
IMC (kg/m2), médiane (EIQ)	26,1 (24,4-28,4)	26,6 (24,7-28,4)	25,9 (24,0-27,7)	0,25
PSA (ng/mL) , médiane (EIQ)	6,7 (4,94-8,36)	6,7 (5,24-8,65)	6,4 (4,66-8,09)	0,22
PSAD(ng/mL/cc), médiane (EIQ)	0,12 (0,09-0,17)	0,13 (0,10-0,19)	0,12 (0,08-0,15)	0,088
ATCD fam de CaP, N (%)	16 (21)	8 (18)	8 (25)	0,44
Stade clinique, N (%)				
T1c	71 (92)	42 (93)	29 (90)	0,81
T2a	6 (8)	3 (7)	3 (10)	
Nombre total de BP médiane (EIQ)	12 (12-14)	13 (12-14)	12 (12-14)	0,47
Nombre de BP+ médiane, (EIQ) dont, N (%)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	<0,0001
1	38 (49)	16 (36)	22 (69)	0,0010
2	21 (27)	12 (27)	9 (28)	
3	18 (24)	17 (37)	1 (3)	
Longueur tumorale max / carotte + médiane (EIQ)	2 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	0,057
Résultat IRM N (%)				
négative	28 (36)	11 (24)	17 (53)	0,0016
score 3/5	22 (29)	11 (24)	11 (34)	
score 4/5 ou 5/5	27 (35)	23 (52)	4 (13)	
IRM positive	49 (64)	34 (76)	15 (46)	0,0099

BP = Biopsies de prostate

EIQ = Ecart inter quartile

ATCD fam de CaP = Antécédents familiaux de Cancer de Prostate

IMC = Indice de masse corporelle

Longueur tumorale maximale / carotte + = longueur maximale d'atteinte par carotte positive

Tableau 2- Raisons du choix du traitement

Causes N, %	Tous N=77	IRM Négative N=28	IRM Positive N=49
Souhait du patient	27 (35)	18 (64)	9 (18)
Biopsies ciblées positives	30 (39)	-	30 (61)
Appréciation du médecin référent	9 (12)	5 (18)	4 (8)
IRM suspecte malgré biopsies ciblées négatives	4 (5)	-	4 (8)
Projet de greffe/patient greffé	4 (5)	2 (7)	2 (4)
Antécédent familial	2 (3)	2 (7)	0 (0)
Âge jeune	1 (1)	1 (4)	0 (0)

III Données IRM.

L'IRM était considérée comme négative chez 28 patients. Pour les 49 patients avec une IRM positive, 22 présentaient un score 3 (équivoque) et 27 avaient un score 4 ou 5. La répartition des scores IRM était significativement différente entre les groupes 1 et 2 ($p=0,009$) (Tableau 1).

Dans la population avec une IRM positive (49 patients), le diamètre maximal et la localisation antéro-postérieure de la cible IRM ne différaient pas significativement entre les groupes 1 et 2 (Tableau 3).

IV Données des biopsies.

Le nombre de biopsies positives était plus important chez les patients présentant un cancer significatif ($p<0.0001$). Le nombre total de biopsies réalisées et la longueur maximale d'envahissement de la carotte ne différaient pas entre les deux

groupes (Tableau 1). Au moins une biopsie ciblée était positive chez 24 (75%) patients du groupe 1 (cancer significatif) et chez 9 (60%) patients du groupe 2 mais cette différence n'était pas significative (Tableau 3).

Tableau 3 – Description de la population IRM positive

Variable	Tous patients N= 49	Cancer significatif + (groupe 1) N= 34	Cancer significatif - (groupe 2) N=15	P-value
Positivité des biopsies ciblées, N (%)	33 (67)	24 (75)	9 (60)	0,34
Longueur tumorale maximale /carotte + (mm) : médiane (EIQ)				
biopsies systématisées	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-2)	0,12
biopsies ciblées	2 (0-3)	2 (0-3)	1,5 (0-3)	0,24
Diamètre maximal de la cible : N (%)				
>1cm	20 (41)	15 (44)	5 (33)	0,54
≤ 1cm	27 (55)	18 (53)	9 (60)	
Localisation AP de la cible : N (%)				
antérieure	14 (29)	10 (29)	4 (27)	0,57
postérieure	35 (71)	24 (71)	11 (73)	

Localisation AP de la cible = localisation antérieure ou postérieure de la cible

Longueur tumorale maximale / carotte + = longueur maximale d'atteinte par carotte positive

V Données anatomopathologiques des pièces de PT.

Les données anatomopathologiques des pièces opératoires sont décrites dans le tableau 4. Le taux de cancer significatif était plus élevé chez les patients présentant une IRM positive (76% vs 46%, $p=0,009$). En cas de score de suspicion IRM élevé (4 ou 5), un cancer significatif était retrouvé dans 85% des cas (23/27).

La sensibilité de l'IRM pour la détection de cancer significatif était de 76%, sa spécificité de 53%. La valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) de cet examen étaient respectivement de 69% et 61%.

Concernant le score de Gleason, le taux d'upgrading était de 44% sur la population générale et il était significativement différent ($p=0,0005$) en fonction du score IRM. Le DMT médian était de 9mm chez les patients avec IRM négative, de 10mm en cas de score 3 à l'IRM et de 13mm en cas de score IRM élevé (4 ou 5). Cette différence était statistiquement significative. Enfin, en cas de présence de cancer significatif, la concordance de localisation anatomique de la tumeur entre l'IRM positive et la pièce opératoire était de 74% (24 patients parmi 35).

VI Analyse uni- et multivariée.

Les facteurs prédictifs de la présence de cancer significatif sur les pièces de PT en analyse univariée étaient l'IRM positive ($p=0,01$), l'âge ($p=0,004$) et le nombre de biopsies positives >1 ($p=0,005$). L'analyse multivariée confirmait que l'IRM positive était un facteur prédictif indépendant de la présence d'un cancer significatif (OR=3,00 ; $p=0,04$), tout comme l'âge (OR=1,17 ; $p=0,004$) et la PSAD (OR=1,10 ; $p=0,02$) (Tableau 5). Dans la population présentant une IRM positive, ni la positivité des biopsies ciblées, ni le diamètre maximal de la cible à l'IRM n'étaient associés à la présence d'un cancer significatif sur la pièce de PT.

Tableau 4 – Résultats anatomopathologiques de prostatectomies totales

Variable	Tous patients N=7	IRM négative N=28	IRM positive		P value
			Score IRM 3 N=22	Score IRM 4/5 N=27	
Score de Gleason : N (%)					NC
3+3	43 (56)	20 (71)	16 (73)	7 (26)	
3+4	29 (37)	8 (29)	5 (23)	16 (60)	
Pourcentage grade 4, médiane (EIQ)	10 (5-20)	6 (5-30)	10 (5-10)	10 (7-20)	
4+3	3 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (7)	
> 4+3	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	
Upgrading, N (%)	34 (44)	8 (29)	6 (27)	20 (74)	0,0005
Diamètre tumoral maximal (mm) médiane (EIQ)	10 (8-13)	9 (5-10)	10 (8-12)	13 (10-16)	0,0005
EEP, N (%)	7 (9)	2 (7)	0 (0)	5 (19)	NC
Invasion vésicules séminales, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NC
Marges chirurgicales positives (R1), N (%)	8 (10)	2 (7)	0 (0)	6 (22)	NC
Cancer significatif, N (%)	45 (58)	11 (39)	11 (50)	23 (85)	0,0016
Localisation tumorale si cancer significatif : (N=45), N (%)					
antérieure	11/45 (24)	3/11 (27)	1/11 (9)	7/23 (30)	NC
postérieure	34/45 (76)	8/11 (73)	10/11 (91)	16/23 (70)	
Concordance localisation IRM et anatomopathologie (N=34) N (%)	25/34 (74)	-	9/11 (81)	16/23 (48)	NC

EEP= extension extra-prostatique

Tableau 5 - Régression logistique des facteurs prédictifs de la présence de cancer significatif sur les pièces de PT.

Variable	Univarié			Multivarié		
	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
Age (années) Médiane	1.15	1.04 - 1.27	0.0048	1.17	1.05 - 1.31	0.0044
BMI (kg/m2) moyenne	1.08	0.94 - 1.25	0.29	-	-	-
PSA (ng/mL) Moyenne	1.13	0.93 - 1.37	0.22	-	-	-
PSAD par 0.01 ng/mL/g	1.07	0.99 - 1.16	0.093	1.10	1.01 - 1.20	0.023
Nombre de biopsies totales	1.12	0.82 - 1.54	0.47	-	-	-
Nombre de biopsies positives (2 ou 3 vs 1)	3.99	1.52 - 10.47	0.005	-	-	-
Longueur maximale d'atteinte de carotte (mm)	1.43	0.99 - 2.08	0.06	-	-	-
Antécédent familial de cancer de prostate	0.65	0.22 - 1.96	0.44	-	-	-
Résultat IRM :						
Négative vs Positive (score 3, 4 ou 5)	3.50	1.33 - 9.25	0.012	3.00	1.01 - 8.88	0.047
<u>Si IRM positive</u> (N=49):						
Positivité des Biopsies ciblées	2.00	0.54 - 7.39	0.30	1.88	0.47 - 7.48	0.37
Diamètre maximal à l'IRM (> 1cm vs ≤ 1cm)	1.50	0.41 - 5.45	0.54	-	-	-
Localisation de la cible IRM (antérieure vs postérieure)	1.09	0.27 - 4.3	0.91	-	-	-

DISCUSSION

Dans la littérature, il existe 2 tests de référence pour évaluer la capacité de l'IRM à détecter des cancers significatifs chez des patients avec des résultats de biopsies compatibles avec une SA. Le premier test est représenté par les résultats des biopsies de réévaluation systématisées et/ou ciblées (11). Cependant, ce test manque de sensibilité pour statuer définitivement sur la présence d'un cancer significatif. Le deuxième test est représenté par l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires de PT qui reste le test de référence. Notre étude s'inscrit dans cette catégorie et montre une relation entre le score de suspicion IRM et la présence d'un cancer significatif sur la pièce opératoire chez des patients qui présentaient des critères biopsiques compatibles avec une SA. D'autres études suggèrent le rôle de l'IRM dans la prédiction des résultats anatomopathologiques des pièces opératoires chez des patients potentiellement éligibles à une SA (12-15).

Cependant, ces études utilisent une combinaison variable et hétérogène de paramètres pour définir des résultats anatomopathologiques défavorables plutôt que la notion de cancer significatif : upgrading et/ou volume tumoral et/ou présence d'un stade \geq pT 3. Ceci rend alors difficile les comparaisons entre les différentes séries (16). Pour notre part, nous nous sommes limités à la seule présence d'un cancer significatif en écartant l'éventuelle extension extra-prostatique qui n'est pas estimée dans le score de suspicion IRM. Notre définition du cancer significatif se rapproche de celle de Stamey (10) (volume tumoral \geq 0,5cc et/ou score de Gleason \geq 7). Celle-ci est ancienne mais reste largement acceptée et utilisée par la majorité des auteurs. Nous avons utilisé cependant le diamètre maximal, disponible en routine dans les

comptes-rendus anatomopathologiques, plutôt que le volume tumoral dont l'estimation est d'ailleurs non standardisée (17). La limite de 10mm correspond à peu près à 0,5 cc (523mm^3) en considérant la tumeur comme une sphère. De plus, cette valeur a été décrite comme discriminante pour le risque de récurrence biologique (18). Ainsi, le pourcentage d'upgrading reste un critère comparable entre les études. Park et al. (13) retrouvaient un taux de 50 % (131/263) d'upgrading chez les patients présentant une IRM positive alors que ce taux était de 55% (112/204) dans la série de Cobelli et al. (12). Ces deux études reprenaient la même définition de l'IRM positive (score ≥ 3). Ces taux étaient comparables à notre taux d'upgrading de 53 %. Cependant, l'IRM-mp était réalisée dans ces études seulement après les biopsies prostatiques et les patients étaient privés d'éventuelles biopsies ciblées. Or, selon Marlière et al. (11), la valeur ajoutée des biopsies ciblées pour l'exclusion des patients éventuellement porteurs de cancers significatifs était de 20%. Cette sélection plus stricte des patients représente l'originalité de notre étude et le rôle prédictif indépendant de l'IRM pour la présence d'un cancer significatif était d'autant plus intéressant à évaluer. Nos patients présentant une IRM positive étaient donc potentiellement sous-estimés par les biopsies ciblées et leur situation, au terme de l'évaluation par le couple IRM/biopsies ciblées, restait incertaine vis à vis de l'attitude thérapeutique à proposer.

Par ailleurs, la densité du PSA et l'âge des patients étaient des facteurs prédictifs indépendants de cancer significatif dans notre étude. La densité du PSA est un paramètre non utilisé en routine clinique jusqu'à présent. Mais, selon Washino et al., la densité du PSA de même que le score de suspicion IRM, contribueraient à prédire un cancer significatif sur les résultats de biopsies prostatiques comprenant une IRM et des biopsies ciblées (19).

Kosaka et al. rapportaient, quant à eux, que la densité du PSA était un facteur prédictif important de cancer significatif chez les patients âgés de moins de 50 ans (20). Cependant, la valeur seuil adéquate pour l'inclusion dans un protocole de SA reste à préciser. En effet, la valeur de 0,15ng/mL/cc est utilisée dans le protocole de John Hopkins (21) alors qu'une valeur de 0,2ng/mL/cc est prise en compte pour le protocole PRIAS (22).

L'âge du patient ne fait pas partie des critères de surveillance active. Cependant, Suardi et al., en testant les critères PRIAS pour la SA selon l'âge, retrouvait une performance moindre de ces critères en cas d'âge supérieur à 70 ans (23). Dans une autre analyse des critères PRIAS, El Hajj et al. (24) ont rapporté que l'âge en dessous d'un seuil de 65 ans était un facteur prédictif de maladie favorable.

Notre étude comporte plusieurs limites. Elle incluait un effectif restreint (77 patients), ce qui n'a pas permis de réaliser une analyse multivariée des scores de suspicion IRM élevés (4 ou 5). Cependant, l'opposition entre IRM positive (scores de suspicion 3, 4 ou 5) et IRM négative est la plus retrouvée dans la littérature. D'autre part, notre série était originale de part les critères d'inclusion comprenant des éventuelles biopsies ciblées.

La deuxième limite était le potentiel biais de sélection lié d'une part à la nature rétrospective de notre étude et d'autre part à l'inclusion d'une population de patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical. Cependant, cette approche présente l'avantage d'une meilleure précision pour le diagnostic de cancer significatif.

La troisième limite est représentée par les critères d'éligibilité à une SA utilisés pour analyser notre série. En effet, aucune combinaison de critères n'a montré une supériorité. De ce fait, la généralisation de nos résultats est réduite aux patients répondant à ces critères.

CONCLUSION

Notre étude a montré que l'IRM-mp est un examen fiable pour discriminer les patients éligibles à une SA même en cas de doute après réalisation de biopsies prostatiques comprenant des biopsies ciblées. Cet examen pourrait constituer un critère à part entière en vue d'une inclusion dans les protocoles de SA. Nos résultats doivent cependant être validés par des études à grande échelle avant de généraliser cette attitude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
2. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
3. Dariane C. [Active surveillance for prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2015;25(14):884-7.
4. Ouzzane A, Puech P, Villers A. MRI and surveillance. *Current opinion in urology*. 2012;22(3):231-6.
5. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):950-8.
6. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, 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 international*. 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
7. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2013;23 Suppl 2:S69-101.
8. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouye S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *European radiology*. 2009;19(2):470-80.
9. Villers A, Marliere F, Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L. MRI in addition to or as a substitute for prostate biopsy: the clinician's point of view. *Diagnostic and interventional imaging*. 2012;93(4):262-7.
10. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):933-8.
11. Marliere F, Puech P, Benkirane A, Villers A, Lemaitre L, Leroy X, et al. The role of MRI-targeted and confirmatory biopsies for cancer upstaging at selection in patients considered for active surveillance for clinically low-risk prostate cancer. *World journal of urology*. 2014;32(4):951-8.
12. de Cobelli O, Terracciano D, Tagliabue E, Raimondi S, Bottero D, Cioffi A, et al. Predicting Pathological Features at Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance by Multiparametric Magnetic Resonance

Imaging. *PloS one*. 2015;10(10):e0139696.

13. Park BH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. *BJU international*. 2014;113(6):864-70.

14. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology*. 2013;268(1):144-52.

15. Ploussard G, Xylinas E, Durand X, Ouzaid I, Allory Y, Bouanane M, et al. Magnetic resonance imaging does not improve the prediction of misclassification of prostate cancer patients eligible for active surveillance when the most stringent selection criteria are based on the saturation biopsy scheme. *BJU international*. 2011;108(4):513-7.

16. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2015;67(4):627-36.

17. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):16-25.

18. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jirutek M, Chung A, D'Amico AV. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. *Cancer*. 1998;83(4):748-52.

19. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of PI-RADS score and PSA density predicts biopsy outcome in biopsy naive patients. *BJU international*. 2016.

20. Kosaka T, Mizuno R, Shinojima T, Miyajima A, Kikuchi E, Tanaka N, et al. The implications of prostate-specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer in men ≤ 50 years. *American journal of clinical and experimental urology*. 2014;2(4):332-6.

21. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2185-90.

22. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schroder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *European urology*. 2007;52(6):1560-3.

23. Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Salonia A, Lughezzani G, Freschi M, et al. Age-adjusted validation of the most stringent criteria for active surveillance in low-risk prostate cancer patients. *Cancer*. 2012;118(4):973-80.

24. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU international*. 2013;111(1):53-9.

AUTEUR : Nom : MARTIN-MALBURET **Prénom :** Alexandre

Date de Soutenance : 6 juin 2016

Titre de la Thèse : Résultats anatomopathologiques après prostatectomie totale pour cancer chez des patients éligibles à une surveillance active : apport de l'IRM multiparamétrique dans la décision de traitement

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Chirurgie

DES + spécialité : DES de chirurgie générale, spécialité urologie

Mots-clés : cancer de prostate, IRM, surveillance active, prostatectomie

Résumé :

Contexte : La réalisation d'une IRM suivie d'une série de biopsies systématisées +/- ciblées améliore la sélection des patients en vue d'une surveillance active (SA). Cependant, une discordance peut exister entre une IRM suspecte (présence probable d'un cancer significatif) et des résultats de biopsies (ciblées comprises) en faveur d'un cancer non significatif. L'objectif était d'évaluer l'apport de l'IRM comme paramètre à part entière pour prédire la présence de cancer significatif et pour influencer la décision de traitement chez les patients potentiellement éligibles à une SA sur les critères biopsiques (y compris les biopsies ciblées).

Matériel et méthodes : Etude rétrospective de 77 patients potentiellement éligibles à une SA pour un cancer de prostate localisé (PSA ≤ 15 ng/mL, stade $\leq T2a$, score de Gleason=6, 1 à 3 biopsies positives et une longueur tumorale maximale ≤ 5 mm) et traités par prostatectomie totale (PT) entre 01/2008 et 08/2015. Tous les patients ont eu une IRM et des biopsies systématisées +/- ciblées. Pour chaque patient, un score de suspicion IRM a été attribué selon une échelle de 1 à 5. Les facteurs prédictifs de la présence de cancer significatif sur les pièces de PT (score de Gleason ≥ 7 et/ou diamètre tumoral maximal > 10 mm) étaient évalués par une régression logistique.

Résultats : L'âge médian était de 61 ans et le PSA médian de 6,7 ng/ml. Au total, 49 (64%) patients présentaient une IRM positive (score ≥ 3). Un cancer significatif était retrouvé dans 45 (58%) cas. Le taux de cancer significatif était plus élevé chez les patients présentant une IRM positive (76% vs 46% ; $p=0,009$). En analyse multivariée, une IRM positive était un facteur prédictif de la présence d'un cancer significatif sur la pièce opératoire (OR=3,0 ; $p=0,047$), ainsi que l'âge (OR=1,17 ; $p=0,0044$) et la densité du PSA (OR=1,10 ; $p=0,023$).

Conclusion : Notre étude a montré que l'IRM est un examen fiable pour discriminer les patients éligibles à une SA même en cas de doute après réalisation de biopsies prostatiques comprenant des biopsies ciblées. Cet examen pourrait constituer un critère à part entière en vue d'une inclusion dans les protocoles de SA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Asseseurs : Monsieur le Professeur Xavier Leroy

Monsieur le Professeur Philippe Puech

Directeur : Monsieur le Docteur Adil Ouzzane