



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation de l'IRM dans la sélection et le suivi des patients pris en charge par surveillance active pour cancer de prostate localisé à faible risque de progression

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2016 à 14H
au Pôle Recherche
Par Aurélien Raichi

Jury

Président : Monsieur le Professeur Villers Arnaud

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Leroy Xavier
Monsieur le Professeur Puech Philippe
Monsieur le Docteur Fantoni Jean Christophe**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Ouzzane Adil

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC	Coefficient de diffusion apparent
BD	Biopsie dirigée
BS	biopsie systématisée
CaP	cancer de la prostate
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
EIQ	Ecart interquartile
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IRMmp	IRM multiparamétrique
IRMmp+/-BD	IRM multiparamétrique avec biopsies dirigées
PT	Prostatectomie totale
PSA	Antigène spécifique prostatique
PSAD	Densité du PSA
PSADT	Temps de doublement du PSA
PSAV	Vélocité du PSA
RR	Rapports de Risque
SA	Surveillance active
TR	Touché rectale
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

TABLE DES MATIERES

Résumé	10
Introduction.....	12
Matériel et Méthodes	14
I. Population de l'étude	14
II. Protocole d'imagerie	17
III. Protocole des biopsies.....	18
IV. Analyse anatomopathologique	18
V. Protocole de surveillance active	19
VI. Objectif et critère de jugement.....	19
VII. Analyses statistiques	20
Résultats	22
II. Résultats de suivi et de reclassification	24
III. Facteurs pronostiques	28
IV. Performances de l'IRM au cours de la surveillance active	31
Discussion	32
Conclusion	36
Références bibliographiques	37
Annexes	40

RESUME

Contexte : La surveillance active (SA) du cancer de prostate de faible risque de progression s'associe à un risque de sous-estimation des tumeurs par les biopsies systématisées (BS). L'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport du couple IRM multiparamétrique (mp) et biopsies dirigées (BD) dans la sélection et le suivi des patients en SA.

Méthodes : Étude rétrospective monocentrique portant sur 131 patients inclus dans un protocole de SA pour cancer de prostate de 2007 à 2015 et répondants aux critères suivants : stade \leq cT2, PSA \leq 15 ng/ml, score de Gleason \leq 6, \leq 3 biopsies positives et une longueur tumorale maximale \leq 5mm. La sélection et le suivi des patients étaient réalisés par la combinaison BS et IRMmp+/-BD. La reclassification était définie par un score de Gleason $>$ 6 et/ou une longueur tumorale maximale $>$ 5 mm. La survie sans reclassification était décrite par la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse des facteurs de risque de reclassification était réalisée par le modèle de Cox.

Résultats : Le suivi médian était de 22 mois (EIQ : 13-36). La survie sans reclassification était de 93 % et 70 % à 1 an et 4 ans, respectivement. Au total, 29 patients (22,1 %) ont été reclassifiés et 41 (31,3 %) ont reçu un traitement radical avec un délai médian de 28 mois (EIQ 24-53). Les facteurs de risques de reclassification en analyse multivariée étaient : la densité du PSA $>$ 0,15 ng/ml/cm³ (RR=2,75), le temps de doublement du PSA $<$ 3 ans (RR=9,28), la présence d'une lésion suspecte à l'IRM au moment du diagnostic (RR=2,79) et l'apparition d'une

progression à l'IRM au cours du suivi (RR=2). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN d'une progression à l'IRM pour la reclassification des patients étaient respectivement de 61 %, 69 %, 45 % et 81 %.

Conclusion : L'inclusion de l'IRMmp dans les critères de sélection diminue le taux de reclassification dans le temps grâce à une meilleure détection initiale des cancers significatifs. Sa VPN élevée en fait un outil de suivi performant permettant de distinguer les patients à faible risque de reclassification pour qui les biopsies de réévaluation systématiques pourraient être évitées.

INTRODUCTION

Le cancer de prostate est le 1^{er} cancer chez l'homme en France avec 53 913 nouveaux cas estimés en 2011 et la cinquième cause de décès par cancer avec 8893 décès (1). Le dépistage par dosage sanguin de l'antigène spécifique de prostate (PSA) a permis une diminution de la mortalité par cancer de prostate au prix d'un surdiagnostic et d'un surtraitement de patients atteints d'un cancer à faible risque de progression (2–4). Une des solutions au surtraitement de ces patients est la surveillance active (SA). Il s'agit d'une option thérapeutique dont le but est d'éviter ou de différer le recours aux traitements standards, jusqu'au moment où une éventuelle progression de la maladie est constatée, permettant ainsi de préserver la qualité de vie des patients sans compromettre la survie à long terme (5). Cette stratégie de prise en charge a été validée par plusieurs séries prospectives avec un long suivi (6–8). Cependant, elle s'accompagne d'un taux de reclassification précoce important (entre 20 et 30 %) qui s'explique principalement par une sous-évaluation initiale de certains cancers significatifs (9). En effet, la stratégie diagnostique actuelle par biopsies systématisées (BS) écho-guidées s'accompagne d'une sous-estimation ou une non-détection de certains cancers cliniquement significatifs situés en dehors des zones prélevées (le placement des biopsies ne tient pas compte des localisations tumorales et ne permet pas d'échantillonner la partie antérieure de la glande) (10). D'autre part, les protocoles de suivi au cours d'une SA incluent la réalisation de biopsies itératives, ce qui est invasif et s'accompagne d'un taux de compliance faible (11).

Il est donc nécessaire de développer des outils alternatifs aux biopsies systématisées à la fois pour l'inclusion et pour le suivi des patients en SA. Le couple IRM multiparamétrique (mp) avec biopsies dirigées (BD) pourrait être une solution. En effet, il a été montré que cette stratégie détectait avec plus de précision les cancers significatifs par rapport aux BS et qu'il permettait de reclassifier entre 10 et 59% des patients éligibles à une SA sur les résultats des BS seules (12–15). En revanche, à notre connaissance, il existe peu d'études qui ont évalué les résultats de suivi des patients sélectionnés par le couple BS et IRMmp+/-BD en vue d'une SA. De plus, le rôle de l'IRM comme outil de suivi des patients en SA a été peu évaluée et reste indéfini.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la survie sans reclassification des patients pris en charge par SA et préalablement sélectionnés par le couple BS et IRMmp+/-BD. L'objectif secondaire était d'évaluer les performances de l'IRMmp pour le suivi de ces patients et notamment son rôle prédictif pour l'apparition d'une progression ou une reclassification.

MATERIELS ET METHODES

I. Population de l'étude

Étude de cohorte rétrospective unicentrique réalisée au sein du centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille entre le 1^{er} janvier 2007 et le 1^{er} janvier 2015 portant sur les patients ayant un diagnostic de cancer de prostate localisé à très faible risque de progression et inclus dans un protocole de surveillance active (Figure 1). Les données médicales de tous les patients ayant eu des biopsies de prostate au CHRU de Lille étaient recueillies prospectivement au sein d'une base de données numérisée locale depuis 2002.

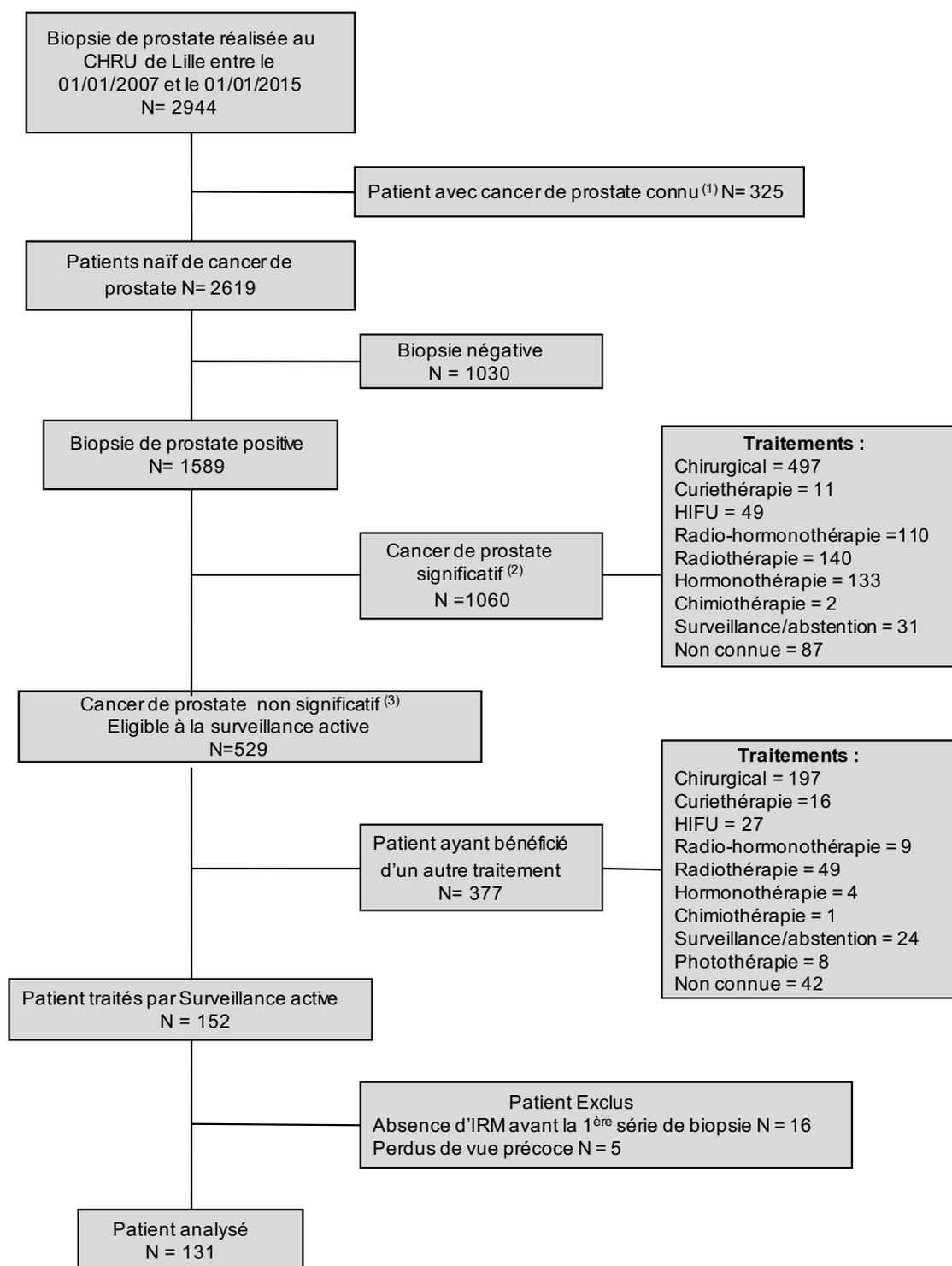
Les critères d'inclusion étaient : un cancer de prostate prouvé histologiquement par des biopsies réalisées au CHRU de Lille, un stade clinique cT1 à cT2, un taux de PSA sérique ≤ 15 ng/ml, un score de Gleason ≤ 6 sans composante de grade 4 ou 5, un maximum de 3 carottes biopsiques positives et une longueur tumorale maximale par carotte ≤ 5 mm. Les patients devaient également avoir eu une IRM avant les biopsies et être pris en charge initialement par une surveillance active.

Ont été exclus, les patients ayant eu un autre traitement (n= 377), les patients n'ayant pas eu d'IRM avant les biopsies (n= 16) et les perdus de vue (absence de données de suivi après la biopsie d'inclusion) (n= 5). Au total, 131/529 patients répondant aux critères de surveillance avec des données de suivi disponibles ont été

inclus dans l'analyse.

Tous les patients inclus ont été classés selon leur risque de progression vers une maladie localement avancée ou métastatique selon les critères du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (16).

Les patients à très faible risque de progression sont définis par : un stade clinique $\leq T1c$, un PSAD $< 0,15$ ng/ml/cc, un score de Gleason ≤ 6 , un maximum de 2 biopsies positives et un envahissement tumoral par carotte ≤ 50 %. Les patients à faible risque de progression sont ceux ne présentant pas tous les critères précédents et ayant un stade clinique $\leq T2a$, un score de Gleason ≤ 6 et un PSA < 10 ng/ml. Les patients à risque intermédiaire sont ceux présentant un stade clinique T2b, T2c et/ou un PSA compris entre 10 et 20 ng/ml et/ou un score de Gleason = 7.



(1) : Série de biopsie de réévaluation après traitement du cancer de prostate , biopsie de réévaluation dans le cadre de la surveillance active ou surveillance abstention

(2) : Score de Gleason >7 ou présence de grade 4 ou 5,

(3) : Stade clinique T1 ou T2, score de Gleason ≤3+3=6 et pas de grade 4 ou 5, ≤3 carottes biopsiques positives, longueur tumorale maximum par carotte ≤5mm

Figure 1 : Flow chart des patients inclus dans l'étude

II. Protocole d'imagerie.

Les IRM ont été réalisées sur un appareil 1,5 ou 3 Tesla (Philips Medical Systeme, Best, Pays-Bas), utilisant une antenne de surface positionnée sur la symphyse pubienne (Syn-cardiac). Le protocole d'IRM multiparamétrique (IRMmp) comportait : une séquence pondérée T2, une séquence de diffusion à $B = 0$ et $600 \text{ mm}^2/\text{s}$ avec carte ADC (coefficient de diffusion apparent), une séquence dynamique avec injection intraveineuse d'un bolus de $0,1 \text{ mmol/kg}$ de gadolinium (Dotarem, Guerbet, Roissy Cdg, France). Les IRM étaient systématiquement réalisées avant chaque série de biopsies afin d'éviter tout artefact hémorragique ou inflammatoire et interprétées par un uro-radiologue expert en imagerie prostatique. Les lésions étaient caractérisées par un score de suspicion visuel, côté de 1 à 5. Ce score évalue la probabilité de malignité des lésions de la manière suivante :

Score 1 : Normale (pas d'anomalie du signal)

Score 2 : Peu suspecte (anomalie de signal non spécifique sur une seule séquence)

Score 3 : Équivoque (anomalie de signal non spécifique sur plusieurs séquences pour la même zone)

Score 4 : Suspecte (anomalie de signal marquée sur une deux séquences)

Score 5 : Très suspecte (anomalies suspectes concordantes sur plusieurs séquences pour la même zone).

Lors de l'analyse, les lésions IRM avec un score <3 ont été considérées comme négatives et celles avec un score ≥ 3 comme positives (17,18).

Les lésions détectées à l'IRM avec un score de suspicion ≥ 3 étaient rapportées sur un schéma standardisé de 27 secteurs permettant de faciliter la communication entre

le radiologue et l'opérateur pratiquant les biopsies ciblées (19).

III. Protocole des biopsies

Pour chaque patient, 10 à 12 biopsies systématisées (BS) par voie endorectale sous contrôle échographique étaient réalisées. Les modalités de réalisation des biopsies étaient celles recommandées par le CCAFU (20). Avant chaque biopsie de prostate, le patient bénéficiait d'une préparation rectale le matin de l'examen avec réalisation d'un lavement par normacol. Une antibioprophylaxie (Ofloxacine 400mg ou Ceftriaxone 1g en cas d'allergie) était systématiquement réalisée une à deux heures avant le geste. Les biopsies étaient effectuées sous anesthésie locale à l'aide d'un bloc périprostatique réalisé par voie endorectale échoguidée à la lidocaïne 1%. La réalisation et le placement des BS n'étaient pas influencés par les résultats de l'IRM. En cas de lésion suspecte à l'IRM, 2 biopsies dirigées (BD) additionnelles étaient réalisées sous guidage échographique par guidage visuel en utilisant le compte rendu standardisé et 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 réalisé.

IV. Analyse anatomopathologique

Toutes les biopsies étaient analysées au sein du même centre, par un anatomopathologiste expert en uro-pathologie. Pour chaque biopsie, le compte rendu précisait : le siège de la carotte parmi les 27 secteurs, la longueur totale de la carotte, la longueur d'envahissement tumoral et le score de Gleason.

La présence d'engainements péri-nerveux, d'une extension extra-prostatique, de lésion de PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) ou d'ASAP (atypical small acinar proliferation) était également précisée.

V. Protocole de surveillance active

Le rythme de la surveillance clinique était déterminé par le médecin référent, avec un toucher rectal à chaque consultation. Le dosage du PSA était réalisé tous les 6 mois. Une IRM de prostate avec biopsies de réévaluation était réalisée entre 12 et 24 mois après l'inclusion ou à la discrétion du médecin référent en fonction des données du suivi. À partir de 2012, certains patients ont eu des biopsies de réévaluation uniquement en cas de progression du PSA, d'apparition ou progression d'une lésion à l'IRM. Les patients étaient censurés à la date d'arrêt de la surveillance active ou à la date des dernières nouvelles pour les patients toujours suivis.

VI. Objectif et critère de jugement

L'objectif principal était d'évaluer la survie sans reclassification des patients sélectionnés pour surveillance active par le couple BS et IRMmp+/-BD. Les patients étaient reclassifiés en cas de progression histologique définie par un score de Gleason >6 ou avec une composante de grade 4 ou 5 et/ou une longueur d'envahissement tumoral par carotte biopsique > 5mm.

Les facteurs de risques de reclassification étaient évalués en analysant les données suivantes :

Données cliniques et biologiques : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le PSA, la densité du PSA, les antécédents familiaux de cancer de prostate, le résultat

du toucher rectal, le temps de doublement du PSA (PSADT) et la vélocité du PSA (PSAV).

Données anatomo-pathologique : le nombre total de biopsies positives et la longueur tumorale maximale par carotte biopsique.

Données des IRM pré-biopsique et de réévaluations : l'existence d'une lésion suspecte à l'IRM d'inclusion, son score radiologique de suspicion, sa taille, sa localisation antéro-postérieur et une progression radiologique (définie par l'apparition d'une nouvelle lésion suspecte à l'IRM de réévaluation, l'augmentation du score de suspicion ou l'augmentation de la taille d'une lésion préexistante).

VII. Analyses statistiques

Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et pourcentages et les variables quantitatives étaient exprimées par leurs médianes et écarts interquartiles (EIQ). Les comparaisons entre les patients reclassifiés ou non reclassifiés étaient réalisées par le test de Khi-2 (ou de Fischer) pour les variables qualitatives binaires, et par le test de Student (ou de Mann et Whitney en l'absence de normalité) pour les variables quantitatives. La probabilité de survie sans reclassification était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes à l'aide du test de Log-Rank. Les associations univariées entre la reclassification et les caractéristiques des patients à l'inclusion et au cours du suivi étaient analysées par le modèle de Cox ; l'influence de chaque facteur était estimée par un rapport de risques instantanés, après vérification de l'hypothèse de log linéarité pour les variables quantitatives (en cas d'absence de log linéarité une transformation logarithmique était utilisée) et de l'hypothèse des risques proportionnels pour toutes les variables (dans le cas où cette hypothèse n'était pas vérifiée, on définissait un modèle de Cox avec rapport des

risques constant par morceau dans le temps). Toutes les variables étaient introduites dans un modèle de Cox multivarié. La simplification de ce modèle était réalisée par plusieurs méthodes de sélection (ascendante, descendante, pas à pas, et méthode basée sur le score). Les variables à sélectionner étaient également soumises à l'avis d'un clinicien afin d'évaluer leur pertinence. Le niveau de significativité était fixé à 5 %. Les performances de l'IRM étaient évaluées en déterminant sa sensibilité, sa spécificité, sa valeur prédictive positive (VPP) et sa valeur prédictive négative (VPN) relative à l'apparition d'une reclassification. Les analyses statistiques étaient réalisées par le Module pour l'Enseignement et la Recherche collaboratifs en Statistique (GIVRE – MERCS) de la faculté de pharmacie de Lille 2. Toutes les analyses étaient effectuées avec le logiciel SAS (SAS Institute version 9.4, Cary, NC, États-Unis).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population d'étude

Les données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques des patients à l'inclusion sont montrées dans le tableau 1. La majorité des patients (87,8 %) appartenaient au groupe de très faible ou de faible risque de progression selon les critères du NCCN. Seulement 1,53 % des patients présentaient un stade clinique > cT2a et 10,68 % des patients présentaient un PSA > 10 ng/ml.

Caractéristiques	Population de l'étude n= 131	Patients non reclassifiés n= 102	Patients reclassifiés n= 29	p-value
Age médian, années (EIQ)	63 (59-69)	63 (59-68)	65 (59-72)	0,49
IMC médian, kg/m ² (EIQ)	26,6 (24,4 -28,75)	26,5 (24,4-29)	26,8 (24-28,5)	0,89
IMC, kg/m ² , N(%)	-	-	-	0,98
<25	37 (28,24)	29(26,85)	8 (7,4)	-
25-30	52 (39,7)	40 (37)	12 (11,1)	-
>30	19 (14,5)	15 (14)	4 (3,7)	-
ATCD familiaux CaP, N(%)	19 (14,5)	15 (11,5)	4 (3)	0,58
Stade clinique, N(%)	-	-	-	NC
T1c	113 (86,3)	89 (68)	24 (18,3)	
T2a	16 (12,2)	12 (9)	4 (3)	
T2b	2 (1,53)	1(0,76)	1(0,76)	
PSA médian, ng/ml (EIQ)	6,25 (5-7,9)	6,3 (4,8-8,2)	6 (5,5-7)	0,83
PSA, ng/ml (EIQ)	-	-	-	
<4	15 (11,5)	13 (10)	2 (1,5)	
4-10	102 (77,9)	78 (59,6)	24 (18,3)	
>10	14 (10,7)	11(8,4)	3 (2,3)	
Volume prostatique médian, ml (EIQ)	57 (38-73)	58 (42-78)	43 (30-67)	0,02
PSAD médian, ng/ml/cm ³ (EIQ)	0,11 (0,07-0,16)	0,10 (0,07-0,15)	0,13 (0,1-0,2)	0,01
PSAD, ng/ml/cm ³ , N(%)	-	-	-	0,08
< 0,15	90 (68,7)	74 (56,5)	16 (12,2)	-
≥ 0,15	41 (31,3)	28 (21,4)	13 (10)	-
Nombre de biopsies positives, N(%)	-	-	-	NC
1	95 (73)	78 (60)	17 (13)	
2	27 (21)	18 (14)	9 (7)	
3	9 (6,8)	6 (4,5)	3 (2,3)	
Score de Gleason, N(%)	-	-	-	NC
5	5 (3,8)	5 (3,8)	0 (0)	
6	126 (96,2)	97 (74)	29 (22,2)	
Longueur d'envahissement tumoral, mm, N(%)				
≤3mm	128 (97,7)	100 (76,3)	28 (21,4)	
>3mm	3 (2,3)	2 (1,5)	1 (0,8)	
Biopsies dirigées positives, N(%)	6 (4,58)	5 (3,8)	1 (0,8)	NC
Lésion suspecte à l'IRM, N(%)	64 (49)	45 (34,5)	19 (14,5)	0,04
Nombre de lésions suspectes à l'IRM, N(%)	-	-	-	NC
1	43 (67,2)	33 (51,5)	10 (15,6)	
2	19 (29,7)	10 (15,6)	9 (14,1)	
3	2 (3,1)	2 (3,1)	0	
Score de suspicion à l'IRM, N(%)	-	-	-	0,03
<3	67 (51)	57 (43,5)	10 (7,5)	
3	26 (20)	21 (16)	5 (4)	
>3	38 (29)	24 (18,5)	14 (11)	
Taille de la lésion IRM, mm, N(%)	-	-	-	0,2
NC	5 (4)	5 (4)	0	
<10mm	91(69,5)	74 (56 ,5)	19 (14,5)	
≥10mm	35 (26)	24 (18)	11 (8)	
Localisation antéro-postérieure, N(%)	-	-	-	0,8
Antérieur	16 (12)	11 (8)	5 (4)	
postérieur	55 (42)	40 (30,5)	15 (11,5)	
Risque*, N(%)	-	-	-	0,35
Très faible	74 (56,5)	61 (46,5)	13 (10)	
Faible	41 (31,3)	29 (22,3)	12 (9)	
Intermédiaire	16 (12,2)	12 (9)	4 (3,2)	

EIQ = écart interquartile, CaP = cancer de la prostate, PSAD = densité du PSA, *Selon la classification NCCN, NC = non calculable

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques des patients au diagnostic.

II. Résultats de suivi et de reclassification

Le suivi médian de notre série était de 22 mois (EIQ : 13-36), avec un suivi minimal et maximal respectivement de 3 et 72 mois.

Quatre-vingt-dix (68,7 %) patients ont bénéficié d'au moins une réévaluation par le couple BS + IRMmp+/-BD. Au total, 118 séries de biopsies de prostate ont été réalisées au cours du suivi. Quarante-et un (31,3 %) patients n'ont pas été rebiopsiés : 10 (24,4 %) ne présentaient pas de signes de progression à l'IRM ou ne présentaient plus de lésions, 17 (41,5 %) avaient une cinétique lente de PSA (PSADT nul et PSAV < 0,2) et 12 (29,3 %) étaient perdus de vue avant la série de biopsies anniversaire (Annexe 3).

Le délai médian de survie sans reclassification n'a pas été atteint au cours du suivi. Environ 55 % des patients étaient reclassifiés sur le grade, 17,2 % sur le volume et 27,6 % sur la combinaison des deux.

Parmi les patients reclassifiés, 41,4 % (12/29) l'étaient grâce aux BD, 48,3 % (14/29) grâce aux BS et 10,3 % (3/29) grâce aux deux modalités de biopsies (Tableau 2).

Type de biopsie	Mode de reclassification			
	Grade	Volume	Grade + Volume	Total
BS, N(%)	8 (27,6)	2 (6,9)	4 (13,8)	14 (48,3)
IRMmp/BD, N(%)	7 (24,1)	1 (3,4)	4 (13,8)	12 (41,4)
BS + IRMmp/BD, N(%)	1 (3,4)	2 (6,9)	0 (0)	3 (10,3)

Tableau 2 : Reclassification en fonction des différentes modalités de biopsies.

Les causes d'arrêt de la SA pour les patients non reclassifiés étaient : l'augmentation du PSA (n=2 ; 3,2 %), la progression à l'IRM (n=2 ; 3,2 %), choix du patient (n=6 ; 9,6 %) ou plus de 4 carottes envahies (n=4 ; 6,5 %) (Annexes 4) .

Au total, 31,3 % (41/131) des patients ont reçu un traitement standard avec un délai médian de 28 mois (EIQ 24-53). Il s'agissait principalement d'un traitement chirurgical par prostatectomie totale (58,4 % des cas). Après analyse des pièces opératoires, il s'agissait de cancer limité à la glande dans 75 % (17/24) des cas. Seulement 12,5 % (3/24) des patients avaient un score de Gleason > 8 et 29 % (7/24) avaient des marges chirurgicales positives (Annexes 5).

Seulement 2 des patients reclassifiés ont été maintenus en surveillance en raison de leurs comorbidités.

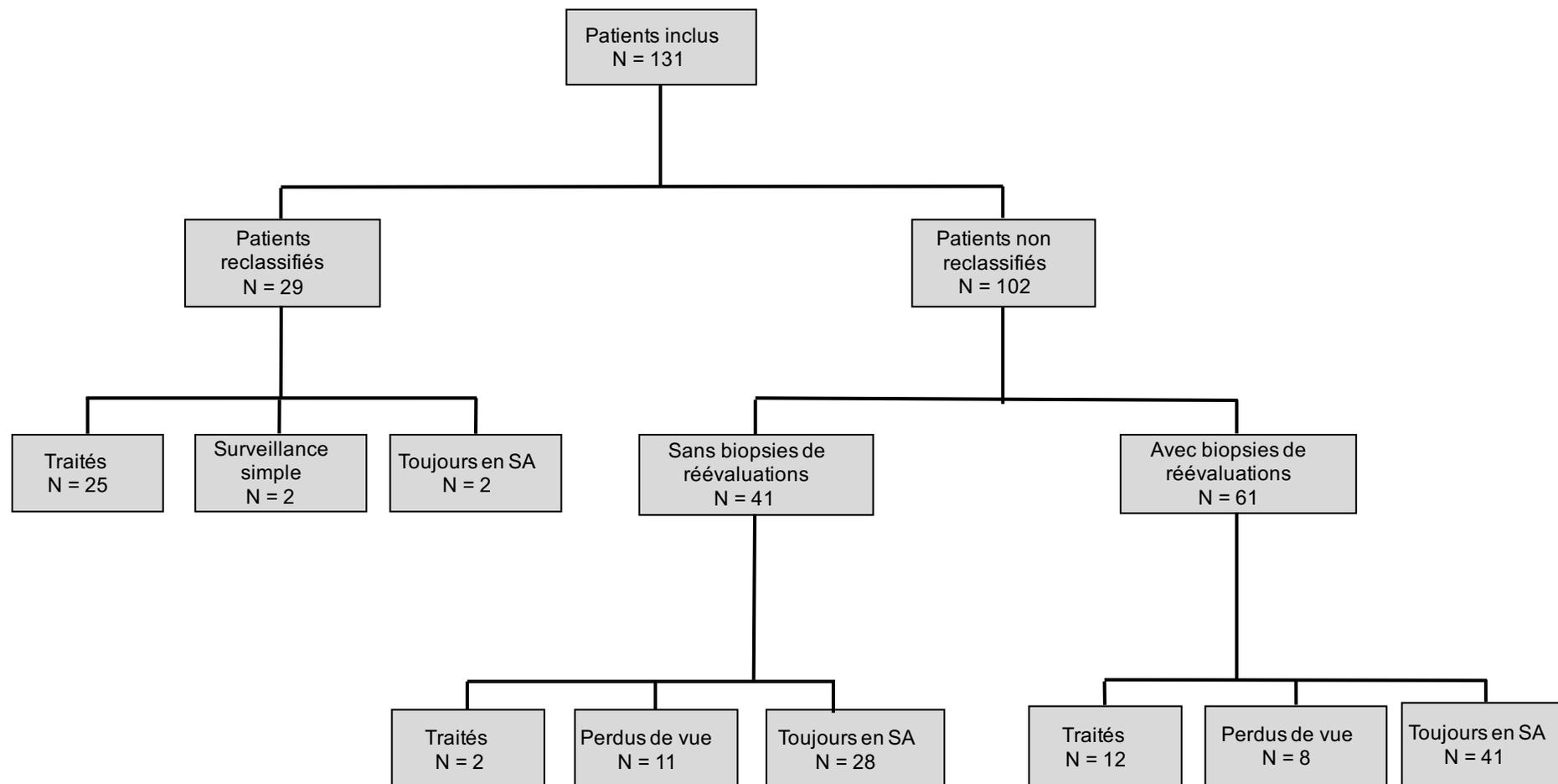
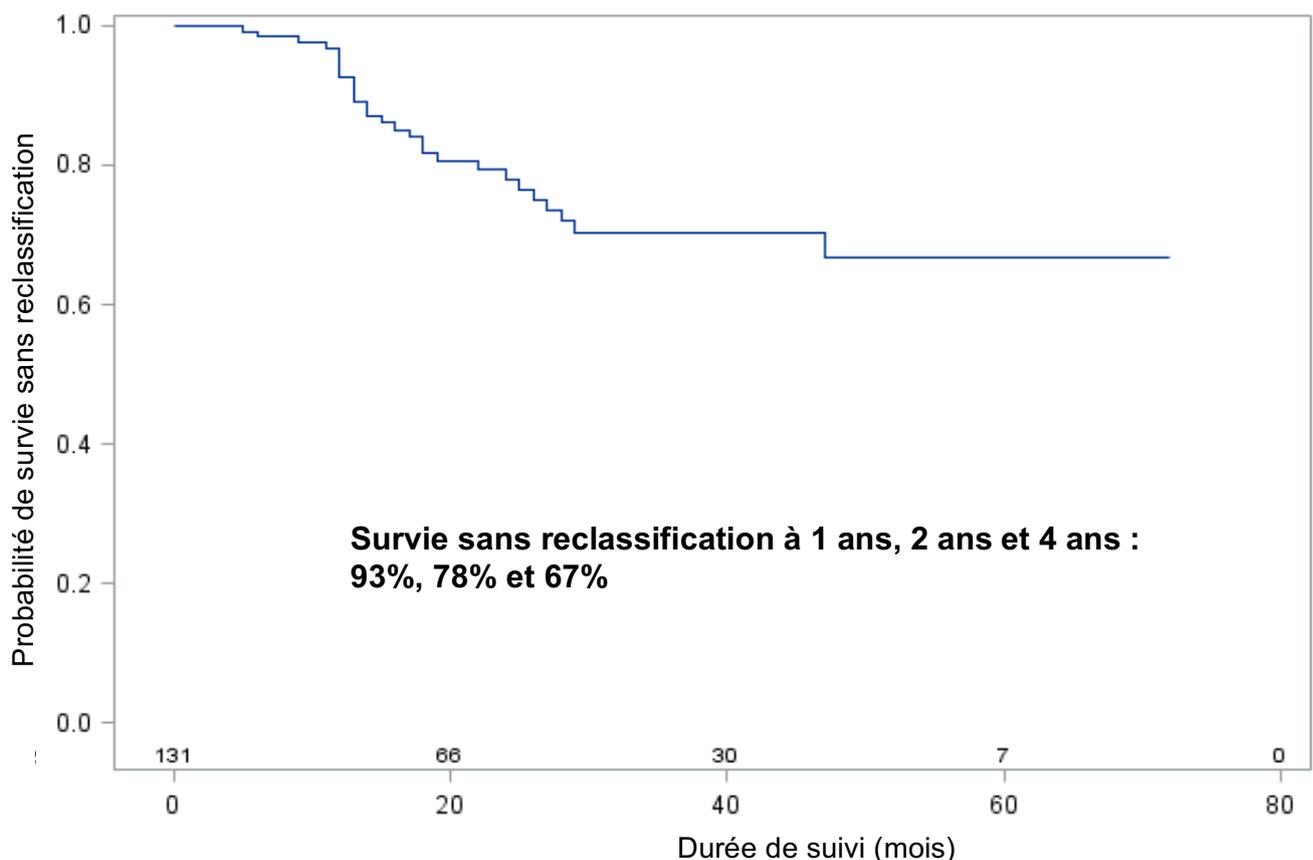


Figure 2 : Résultats au terme de la surveillance

Dans notre étude, la probabilité de survie sans reclassification à 1 an, 2 ans et 4 ans était respectivement de 93% (IC95% : 86%-96%), 78% (IC95% : 68-85) et 70% (IC95% : 54-77) (figure 3). Au cours du suivi, aucun patient n'a présenté de progression métastatique et aucun décès par cancer de prostate n'a été répertorié. La probabilité de survie sans traitement à 1 an, 2 ans et 4 ans était respectivement de 79% (IC95% : 66-88), 41% (IC95% : 27-55) et 15% (IC95% : 5-30). Le délai médian de survie sans traitement était de 19 mois (IC95% : 16; 25).



Temps (mois)	6	12	18	24	36	48	60	72
Sujets à risque (n)	123	104	69	54	32	18	6	0

Figure 3 : Survie sans reclassification selon la méthode de Kaplan Meier

III. Facteurs pronostiques

En analyse univariée, les variables liées au risque de reclassification étaient ; la PSAD $> 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, la présence d'une lésion suspecte à l'IRM, le score IRM de suspicion > 3 , la taille de la lésion à l'IRM, le PSADT < 3 ans, la PSAV, plus de 3 biopsies positives, la présence d'une lésion suspecte à l'IRM de réévaluation, l'apparition d'une progression à l'IRM et la présence d'au moins une BD positive (tous les $p < 0,05$) (tableau 3).

En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants de reclassification étaient : la PSAD $> 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ (RR= 2,75 ; IC95% : 1,29-5,86 ; $p= 0,009$), le PSADT < 3 ans (RR= 9,28 ; IC95% : 3,76-22,87 ; $p < 0,0001$), la présence d'une lésion suspecte à l'IRM initiale (RR= 2,79 ; IC95% : 1,25-6,22 ; $p= 0,01$) et l'apparition d'une progression sur l'IRM de suivi (RR= 2,91 ; IC95% : 1,34-6,33 ; $p= 0,007$) (tableau 3, Figure 3 Annexe 6).

variables	Reclassification	
	RR (IC 95%) ; p	
	Analyse univariée	Analyse multivariée
<u>Au diagnostic</u>		
Age	1,01 (0,95-1,07) ; 0,70	-
IMC	1,03 (0,92-1,14) ; 0,63	-
ATCD familiaux de CaP	1,26 (0,46-3,65) ; 0,66	-
PSA	1,03 (0,87-1,23) ; 0,68	-
PSAD > 0,15	2,12 (1,02-4,42) ; 0,04	2,75 (1,29-5,86) ; 0,009
Nombre de biopsie positive	1,42 (0,87-2,32) ; 0,16	-
Nombre de biopsie positive ≥2	2,02 (0,96-4,26) ; 0,06	-
Longueur d'envahissement tumoral	0,97 (0,62-1,5) ; 0,89	-
Lésion suspecte à l'IRM	2,4 (1,11-5,17) ; 0,025	2,79 (1,25-6,22) ; 0,01
Score IRM de suspicion > 3	2,74 (1,32-5,68) ; 0,007	-
Taille de la lésion à l'IRM	1,05 (1,00-1,09) ; 0,036	-
Lésion ≥ 10mm	1,78 (0,84-3,77) ; 0,13	-
Localisation AP de la lésion	0,78 (0,28-2,15) ; 0,63	-
<u>Au cours de la Surveillance</u>		
Modification du TR	4 (0,53-30,35) ; 0,18	-
Augmentation PSA > 0,75	1,12 (0,52-2,38) ; 0,77	-
PSADT < 3 ans	6,72 (2,97-15,20) ; <0,0001	9,28 (3,76-22,87) ; <0,0001
PSAV	1,26 (1,15-1,39) ; <0,0001	-
PSAV > 1	3,44 (1,56-7,56) ; 0,002	-
PSAV > 2	5,11 (2,06-12,69) ; 0,0004	-
Biopsies positives > 3	4,74 (2,07-10,85) ; 0,0002	-
lésion suspecte à l'IRM	5,93 (2,05-17,12) ; 0,001	-
Lésion suspecte > 1cm	2,28 (1,02-5,11) ; 0,04	-
Progression lésion à l'IRM	2,51 (1,19-5,29) ; 0,015	2,91 (1,34-6,33) ; 0,007
Localisation AP de la lésion	0,46 (0,2-1,08) ; 0,07	-
biopsie dirigée positive	8,9 (4,01-19,74) ; <0,0001	-
RR = rapports de risques ; IC = intervalle de confiance ; PSAD = densité du PSA ; AP = antéro-postérieur ; PSADT = temps de doublement du PSA ; PSAV = vélocité du PSA		

Tableau 3 : Analyses univariée et multivariée du risque de reclassification selon le modèle de COX.

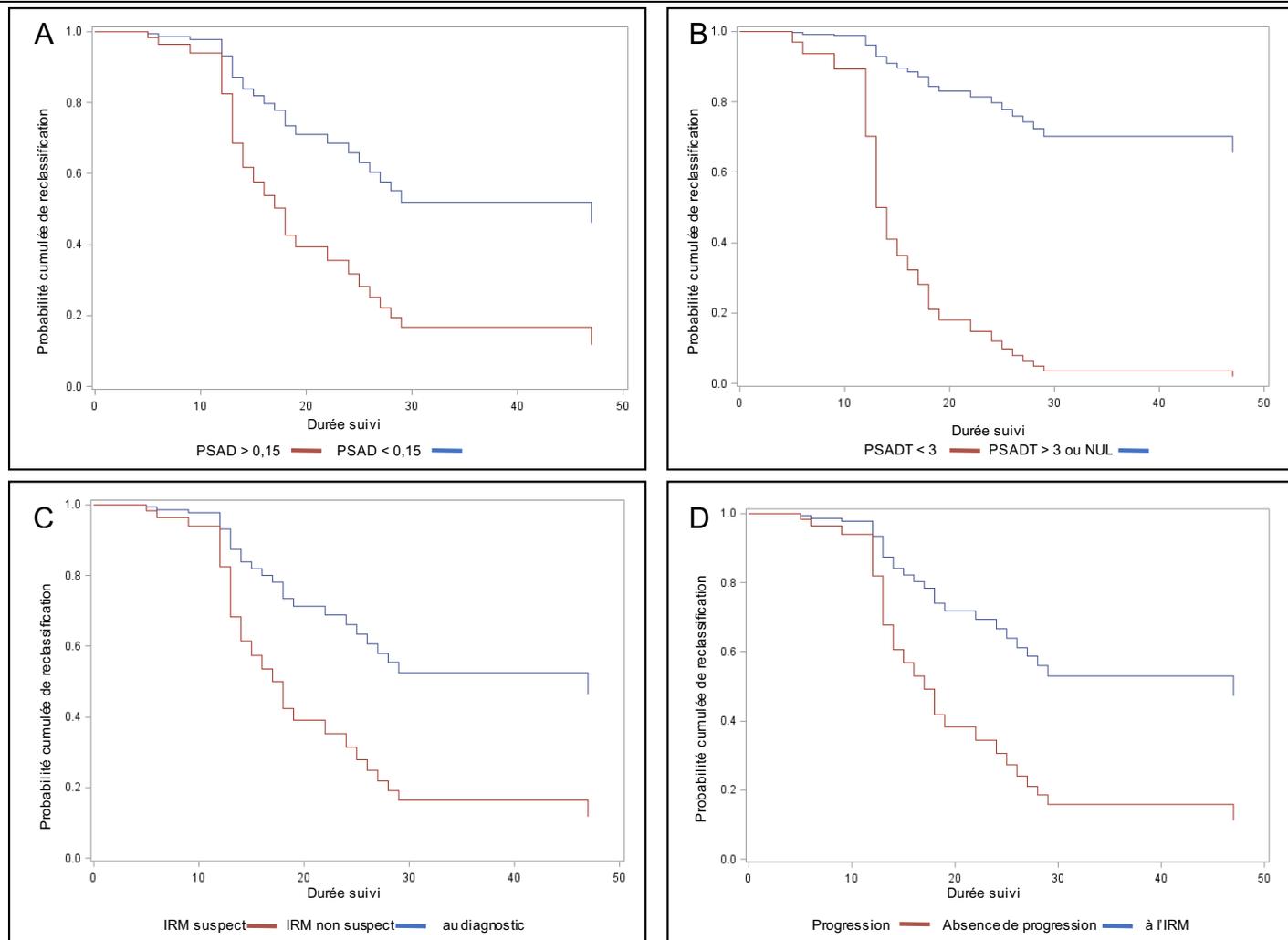


Figure 3 : Courbes de survie sans reclassification en fonction des facteurs de risque indépendants issus du modèle multivarié. Survie sans reclassification en fonction de la PSAD (A), du PSADT (B), de la présence ou non d'une lésion suspecte à l'IRM au diagnostic (C) et de l'apparition ou non d'une progression à l'IRM de réévaluation (D).

IV. Performances de l'IRM au cours de la surveillance active

Au cours du suivi, 74 % (97/131) des patients ont bénéficié d'au moins une IRM de réévaluation. Elle était suspecte dans 42 % des cas. Une progression à l'IRM était observée chez 39 % (38/97) des patients et correspondait à l'apparition d'une nouvelle lésion suspecte dans 65,8 % des cas (annexe 1).

La sensibilité et la spécificité d'une progression à l'IRM pour la reclassification des patients étaient respectivement de 60,7 % (IC95% : 42,2-76,4) et 69 % (IC95% : 58-79). La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) étaient respectivement de 44,7 % et 81,3 %. Ainsi, parmi les patients présentant une progression à l'IRM, 44,7 % (17/38) ont été reclassifiés alors que parmi ceux ne présentant pas de progression à l'IRM, seulement 18,6 % (11/59) ont été reclassifiés (tableau 4).

	Patients reclassifiés	Patients non reclassifiés
Progression à l'IRM, N(%)	17 (17,5)	21 (21,5)
Pas de Progression à l'IRM, N(%)	11 (11,4)	48 (49,6)

Tableau 4 : Tableau de contingence.

DISCUSSION

Notre étude présente les résultats d'une cohorte de patients en SA dont la sélection et le suivi étaient réalisés grâce au couple BS et IRMmp+/-BD. Nous avons rapporté un taux de survie sans reclassification de 93 % et 70 % à 1 an et 4 ans, respectivement. Au terme de notre suivi, 22 % des patients ont été reclassifiés et 41 patients (31 %) ont reçu un traitement avec un délai médian de 28 mois.

À notre connaissance, peu de publications rapportent les résultats de suivi de patients en SA dont le mode de sélection incluait l'IRMmp+/-BD. Nous n'avons retrouvé que 3 études dans la littérature et qui rapportaient des taux de reclassifications plus importants que celui de notre série. En effet, Margel et al. ont rapporté un taux de reclassification de 32 % sur une cohorte de 60 patients (15). De même, Walton Diaz et al. et Felker et al. ont rapporté des taux de reclassifications de 29 % et 39 % respectivement (21,22).

La comparaison avec les grandes séries de SA est difficile en raison de notre faible effectif et de notre suivi court. Cependant, nos résultats montrent que le taux de patients reclassifiés est inférieur aux taux classiques de ces séries où l'IRMmp+/-BD ne faisait pas partie des critères d'inclusion. Dans l'étude multicentrique PRIAS (Prostate Cancer Research International : Active Surveillance), Bul et al. ont rapporté, pour une cohorte de 2494 patients avec un suivi médian de 1,6 ans, 28 % de reclassification (2). De même, Tosoian et al. dans une cohorte de 1298 patients avec un suivi médian de 5 ans, retrouvaient 36% de reclassifications (6). Newcomb et al. dans une cohorte de 905 patients avec un suivi médian de 28 mois,

rapportaient 25% de patients reclassifiés (23). Cependant, les critères de reclassifications et d'admissibilités que nous avons utilisé sont plus permissifs que ceux de la plupart des autres séries (2,24). Par exemple, nous n'avons pas exclus les patients avec une longueur tumorale >3 mm, ou ayant plus de 2 carottes biopsiques positives. Néanmoins, la tendance actuelle est d'élargie les critères d'inclusion dans une SA notamment en incluant des patients avec un nombre de biopsies positives et un volume tumoral plus importants voire même d'accepter la présence d'un faible volume de grade 4 (25).

Concernant le suivi, la plupart des protocoles préconisent une surveillance rapprochée, comprenant un dosage du PSA et un examen clinique régulier et la réalisation de biopsies de réévaluation tous les 3 à 18 mois (26). Cette surveillance rapprochée avec biopsies répétées peut être perçue comme contraignante par les patients, ce qui se traduit par une baisse de la compliance au fur et à mesure du suivi (27). Par ailleurs, il s'agit d'un geste invasif pouvant entraîner des complications notamment infectieuses (11). En effet, Bokhorst et al. ont observé une nette diminution du pourcentage de patients réalisant les biopsies de réévaluation avec le temps (27). A 1 an, 81% des patients avaient réalisé les biopsies, contre 60% à 4 ans et seulement 33% à 10 ans. Les principales raisons rapportées sont : le refus des biopsies répétées par le patient, une cinétique du PSA stable, l'absence de signe de progression de la maladie sur la dernière biopsie et la survenu de complications lors des précédentes biopsies. Il apparaît donc nécessaire de développer un outil moins invasif et moins contraignant pour le suivi au cours de la SA. Ainsi, nos résultats montrent que, la présence d'une lésion suspecte à l'IRM initiale et la progression de la lésion à l'IRM sont deux facteurs prédictifs importants de reclassification. Quelques études récentes vont également dans ce sens. Ainsi, l'équipe du MSKCC

(Memorial Sloan Kettering Cancer Center) a montré que l'augmentation du score de suspicion à l'IRM était associée à un risque de reclassification par le grade (Gleason ≥ 7) (28). De même, Margel et al. et Fradet et al. ont montré que la présence d'une lésion suspecte à l'IRM était associée à un risque accru de reclassification (15,29). Par ailleurs, l'équipe coréenne du Yonsei University Collège of Medicine a analysé les résultats des pièces de prostatectomie de patients candidats à la SA en fonction du diamètre de la lésion tumorale à l'IRM de diffusion préopératoire et ont montré qu'un diamètre >1 cm était un facteur prédictif de cancer significatif (30). De plus, Felker et al. ont montré que l'incorporation de l'IRMmp dans un modèle prédictif de reclassification comprenant la longueur d'envahissement tumoral maximal par carotte biopsique > 3 mm au diagnostic, ou PSAD $> 0,15$ ng/ml² au moment des biopsies de réévaluation, permettait une amélioration significative du pouvoir prédictif du modèle (l'aire sous la courbe passe de 0,87 à 0,91, $p = 0,044$) (31).

Bien que notre étude n'ait pas été conçue pour analyser l'IRM comme outil de suivi des patients en SA, nos résultats suggèrent que l'IRMmp est un examen performant pour identifier les patients à faible risque de reclassification (VPN = 81,3). En revanche, la faible VPP de l'IRM ne lui permet pas à elle seule de prédire de manière fiable le risque de reclassification. Ainsi, chez les patients ne présentant pas de progression à l'IRM, et sans autres facteurs de risques de reclassification (PSAD $< 0,15$ et PSADT > 3 ans), il serait envisageable de ne pas réaliser des biopsies de réévaluation de manière systématique.

Les résultats de la littérature corroborent les nôtres. Margel et al. ont évalué les performances de l'IRM pour prédire la reclassification des patients sur les biopsies de contrôle (15). Les auteurs rapportaient une sensibilité de 95% et une spécificité de 55% avec une VPP et une VPN respectivement de 83% et 81%. Walton Diaz et

al. ont étudié les performance pronostiques d'une progression à l'IRM pour prédire la reclassification lors des biopsies de réévaluation et ont rapporté une sensibilité de 53% et une spécificité de 80% avec une VPP et une VPN respectivement de 53% et 80% (21).

Notre étude comportait plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec un suivi relativement court. Les données manquantes, l'absence de biopsie de réévaluation et / ou d'IRM de réévaluation pour certains patients représentent des biais importants qui auraient pu influencer les résultats.

Deuxièmement, notre étude manque de puissance en raison du faible nombre de patients inclus. Cependant, il existe dans la littérature peu de publications sur ce sujet, notre étude représente l'une des plus grosses séries publiées à ce jour (15,21,22,28,32–34).

D'autre part, la durée de suivi de notre cohorte était plus courte que la majorité des autres études sur la SA (8). De plus, nous n'avons pas atteint le délai médian avant reclassification. Un suivi plus long est nécessaire pour pouvoir évaluer les résultats oncologiques de notre prise en charge.

Enfin, notre institution étant un centre de référence régionale pour la prise en charge des cancers de la prostate, cela peut être à l'origine d'un biais de recrutement.

CONCLUSION

Les résultats de notre série de SA chez des patients sélectionnés et suivis par l'IRMmp sont encourageants. L'inclusion de l'IRMmp dans les critères de sélection diminue le taux de reclassification dans le temps grâce à une meilleure détection initiale des cancers significatifs. De plus, la bonne VPN de l'IRMmp en fait un outil de suivi performant permettant de distinguer les patients à faible risque de reclassification pour qui les biopsies de réévaluation systématiques peuvent être évitées. Cependant en raison de la faible puissance de notre étude, ces résultats doivent être confirmés par des études multicentriques à grande échelle avec un suivi plus long.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nathalie Leone, Nicolas Voirin, Laurent Roche, Florence Binder-Foucard, Anne-Sophie Woronoff, Patricia Delafosse, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. *INCa*; 2015.
2. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* avr 2013;63(4):597-603.
3. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer.* 15 févr 2005;103(4):708-16.
4. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S57-65.
5. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.
6. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3379-85.
7. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2015;33(3):272-7.
8. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* déc 2012;62(6):976-83.
9. Ouzzane A, Puech P, Villers A. How accurately can MRI detect indolent disease? *Curr Opin Urol.* mai 2014;24(3):264-9.
10. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, Leroy X, Nevoux P, Betrouni N, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology.* déc 2011;78(6):1356-62.
11. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* déc 2013;64(6):876-92.

12. Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J, et al. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *J Urol*. 5 mars 2015;
13. 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 J Urol*. août 2014;32(4):951-8.
14. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, 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 Int*. oct 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
15. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N, Klotz L, Haider M, Hersey K, et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J Urol*. avr 2012;187(4):1247-52.
16. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. janv 2016;14(1):19-30.
17. Haffner J, Potiron E, Bouyé S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, et al. Peripheral zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*. 15 févr 2009;69(3):276-82.
18. Bouyé S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*. 1 janv 2009;69(1):105-13.
19. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. avr 2011;59(4):477-94.
20. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, et al. [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. janv 2011;21(1):18-28.
21. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Rothwax JT, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol*. mai 2015;33(5):202.e1-7.
22. Felker ER, Wu J, Natarajan S, Margolis DJ, Raman SS, Huang J, et al. Serial MRI in Active Surveillance of Prostate Cancer: Incremental Value. *J Urol*. 7 déc 2015;
23. Newcomb LF, Thompson IM, Boyer HD, Brooks JD, Carroll PR, Cooperberg MR,

- et al. Outcomes of Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer in the Prospective, Multi-Institutional Canary PASS Cohort. *J Urol.* févr 2016;195(2):313-20.
24. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 2 févr 1994;271(5):368-74.
 25. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol.* avr 2015;67(4):771-7.
 26. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol.* 27 janv 2016;
 27. Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, et al. Compliance Rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and Disease Reclassification in Noncompliers. *Eur Urol.* nov 2015;68(5):814-21.
 28. Recabal P, Assel M, Sjoberg DD, Lee D, Laudone VP, Touijer K, et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol.* 23 févr 2016;
 29. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology.* juill 2010;256(1):176-83.
 30. Lee DH, Koo KC, Lee SH, Rha KH, Choi YD, Hong SJ, et al. Tumor lesion diameter on diffusion weighted magnetic resonance imaging could help predict insignificant prostate cancer in patients eligible for active surveillance: preliminary analysis. *J Urol.* oct 2013;190(4):1213-7.
 31. Felker ER, Wu J, Natarajan S, Margolis DJ, Raman SS, Huang J, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: Incremental Value. *J Urol.* 7 déc 2015;
 32. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW, Epstein JI, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int.* juin 2013;111(7):1037-45.
 33. Sahibzada I, Batura D, Hellawell G. Validating multiparametric MRI for diagnosis and monitoring of prostate cancer in patients for active surveillance. *Int Urol Nephrol.* avr 2016;48(4):529-33.
 34. Rosenkrantz AB, Rice SL, Wehrli NE, Deng F-M, Taneja SS. Association between changes in suspicious prostate lesions on serial MRI examinations and follow-up biopsy results. *Clin Imaging.* avr 2015;39(2):264-9.

ANNEXES

Annexe 1 : 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

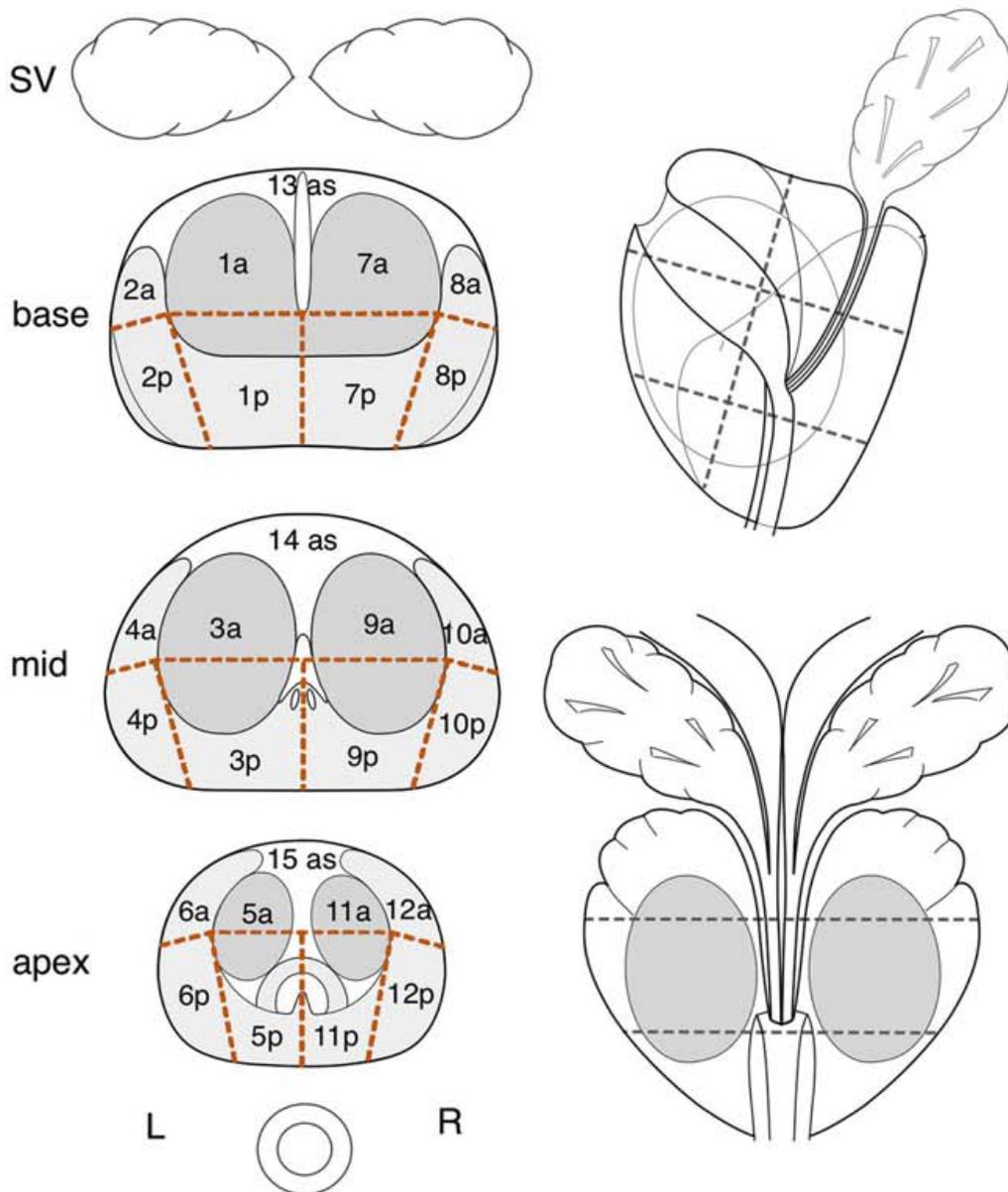
N Ganglions régionaux

- **Nx** : ganglions régionaux non évalués
- **N0** : absence de métastase ganglionnaire régionale
- **N1** : atteinte ganglionnaire régionale

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

Annexes 2 : Schéma de partitionnement (27 segments) de la prostate standardisé



Annexe 3 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients au terme de la surveillance

Caractéristiques	Population de l'étude n = 131	Patients non reclassifiés n = 102	Patients reclassifiés n = 29	P
Modification du TR ; N(%)	2 (1,5)	1 (0,75)	1 (0,75)	0,3
Augmentation PSA > 0,75 ng/ml; N(%)	39 (29,7)	28 (21,3)	11 (8,4)	0,3
PSADT, ng/ml/cm³, N(%)	-	-	-	0,007
Nul ou > 3	111 (85)	91 (70)	20 (15)	
≤ 3	20 (15,2)	11 (8,2)	9 (7)	
PSAV, ng/ml/ans, N(%)	-	-	-	0,007
> 2	11 (8,5)	5 (4)	6 (4,5)	
< 2	120 (91,5)	97 (74)	23 (17,5)	
Biopsies dirigées positives, N (%)	23 (25,5)	6 (6,5)	17 (19)	<0,0001
Lésion suspecte sur l'IRM, N(%)	56 (57,8)	32 (33)	24 (24,8)	0,0004
0	41 (42,3)	37 (38)	4 (4,3)	
1	40 (41,3)	25 (26)	15 (15,3)	
2	15 (15,3)	7 (7)	8 (8,3)	
3	1 (0,7)	0	1 (0,7)	
Lésion suspect ≥10mm sur l'IRM, N(%)	22 (24,8)	12 (13,5)	10 (11,3)	0,03
Progression à l'IRM, N(%)	38 (39)	21 (21,5)	17 (17,5)	0,006
apparition nouvelle lésion	25 (65,8)	15 (39,5)	10 (26,3)	
progression du score	9 (23,7)	3 (8)	6 (15,7)	
augmentation de la taille	4 (10,5)	3 (8)	1 (2,6)	

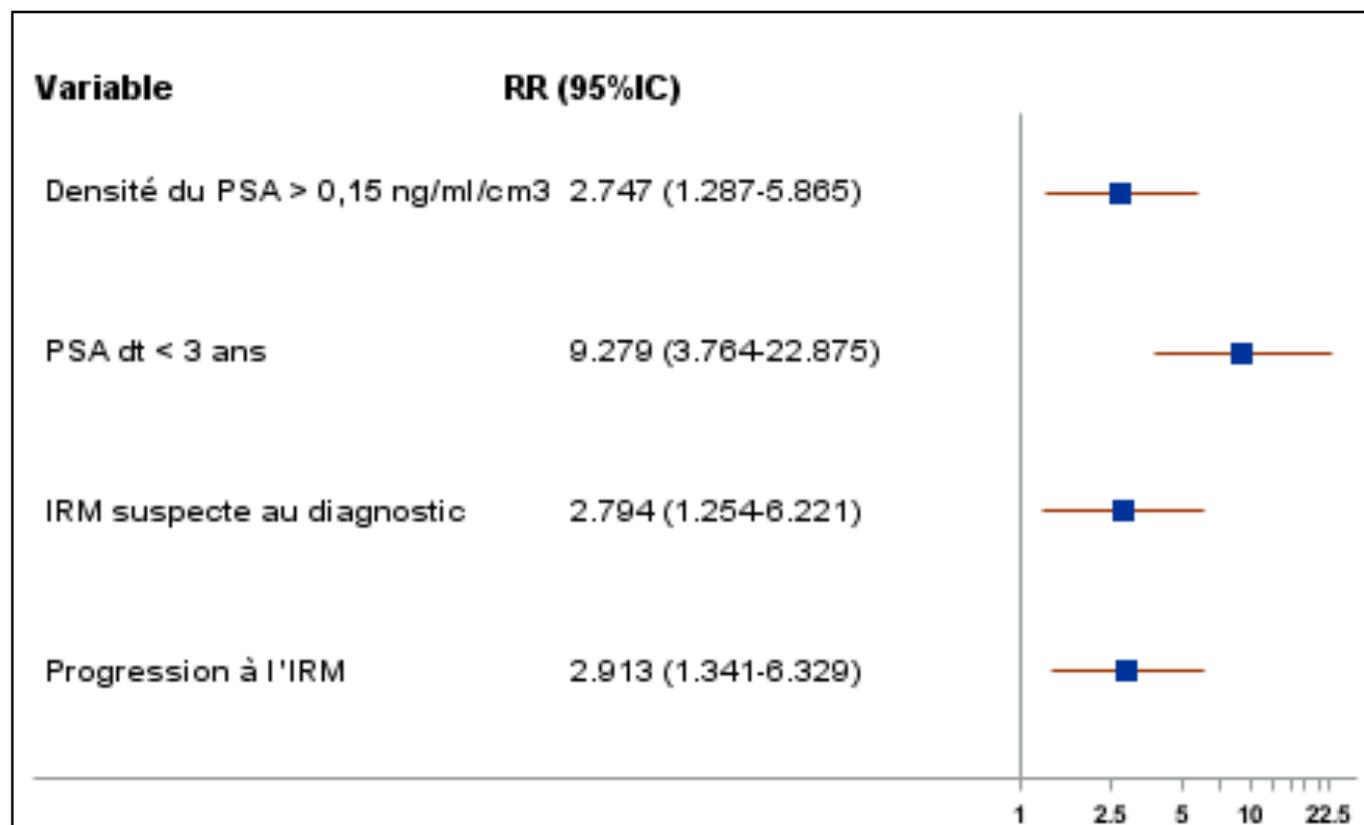
TR = touché rectale, EIQ = espace interquartile, PSADT = temps de doublement du PSA, PSAV = vélocité du PSA,

Annexe 4 : Causes d'arrêt de la surveillance active

Caractéristiques	Population de l'étude n = 131
Patient toujours en SA, N(%)	69 (52,7)
Arrêt SA, N(%)	62 (47,3)
Cause arrêt SA, N(%)	
progression histologique	33 (53)
augmentation PSA	2 (3,2)
progression à l'IRM	2 (3,2)
choix patient /autre	6 (9,6)
perdu de vue	19 (30,6)
Patient reclassifié, N(%)	29 (22,1)
sur le grade	16 (55,2)
sur le volume	5 (17,2)
sur les deux	8 (27,6)
Délai médian avant reclassification, mois (EIQ)	Non atteint
Délai médian avant traitement, mois (EIQ)	28 (24-53)
SA = surveillance active, EIQ = espace interquartile	

Annexe 5 : Traitements et résultats carcinologiques à l'arrêt de la surveillance active

Caractéristiques	Patients sorties SA n = 62
Traitement après SA, N(%)	41 (66,2)
Type de traitement, N(%)	
Poursuite surveillance simple	2 (4,87)
Prostatectomie	24 (58,5)
Radiothérapie	8 (19,5)
HIFU	4 (9,75)
Hormonothérapie	0
Curiethérapie	3(7,3)
Résultats histologiques des pièces de PT, N(%)	
Stades pathologiques pT	
pT2a	1 (4,16)
pT2b	0 (0)
pT2c	16 (66,67)
pT3a	6 (25)
Score de Gleason sur pièce de PT	
6	5 (20,8)
7 (3+4)	10 (41,67)
7 (4+3)	5 (20,8)
8	3 (12,5)
Marges chirurgicales positives	7 (29,2)
Progression métastatique, N(%)	0
Décès par cancer de prostate, N(%)	0
SA = surveillance active ; HIFU = ultrasons focalisés de haute intensité ; PT = prostatectomie totale	

Annexe 6 : « Forrest-plot » représentant les résultats de l'analyse multivariée du modèle COX

AUTEUR : Nom : RAICHI

Prénom : AURELIEN

Date de Soutenance : 16 juin 2016

Titre de la Thèse : Evaluation de l'IRM dans la sélection et le suivi des patients pris en charge par surveillance active pour cancer de prostate localisé à faible risque de progression

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES de chirurgie générale, DESC urologie

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

Résumé :

Contexte : La surveillance active (SA) du cancer de prostate de faible risque de progression s'associe à un risque de sous-estimation des tumeurs par les biopsies systématisées (BS). L'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport du couple IRM multiparamétrique (mp) et biopsies dirigées (BD) dans la sélection et le suivi des patients en SA.

Méthodes : Étude rétrospective monocentrique portant sur 131 patients inclus dans un protocole de SA pour cancer de prostate de 2007 à 2015 et répondants aux critères suivants : stade \leq cT2, PSA \leq 15 ng/ml, score de Gleason \leq 6, \leq 3 biopsies positives et une longueur tumorale maximale \leq 5mm. La sélection et le suivi des patients étaient réalisés par la combinaison BS et IRMmp+/-BD. La reclassification était définie par un score de Gleason $>$ 6 et/ou une longueur tumorale maximale $>$ 5 mm. La survie sans reclassification était décrite par la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse des facteurs de risque de reclassification était réalisée par le modèle de Cox.

Résultats : Le suivi médian était de 22 mois (EIQ : 13-36). La survie sans reclassification était de 93 % et 70 % à 1 an et 4 ans, respectivement. Au total, 29 patients (22,1 %) ont été reclassifiés et 41 (31,3 %) ont reçu un traitement radical avec un délai médian de 28 mois (EIQ 24-53). Les facteurs de risques de reclassification en analyse multivariée étaient : la densité du PSA $>$ 0,15 ng/ml/cm³ (RR=2,75), le temps de doublement du PSA $<$ 3 ans (RR=9,28), la présence d'une lésion suspecte à l'IRM au moment du diagnostic (RR=2,79) et l'apparition d'une progression à l'IRM au cours du suivi (RR=2). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN d'une progression à l'IRM pour la reclassification des patients étaient respectivement de 61 %, 69 %, 45 % et 81 %.

Conclusion : L'inclusion de l'IRMmp dans les critères de sélection diminue le taux de reclassification dans le temps grâce à une meilleure détection initiale des cancers significatifs. Sa VPN élevée en fait un outil de suivi performant permettant de distinguer les patients à faible risque de reclassification pour qui les biopsies de réévaluation systématiques pourraient être évitées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Villers Arnauld

Assesseurs : Monsieur le Professeur Leroy Xavier

Monsieur le Professeur Puech Philippe

Monsieur le Docteur Fantoni Jean Christophe

Directeur: Monsieur le Docteur Ouzzane Adil