



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude comparative rétrospective du risque d'arrêt de surveillance active d'un cancer de prostate en fonction de la pratique ou non de biopsies de confirmation à un an chez des patients avec une IRM non suspecte à l'inclusion

Présentée et soutenue publiquement le 6 avril 2017 à 16h
au **Pôle Formation**
Par **Jonathan Olivier**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier Leroy

Monsieur le Professeur Philippe Puech

Monsieur le Docteur Jean-Christophe Fantoni

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Avertissement

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

Liste des abréviations

- CaP: Cancer de prostate
- PSA: Antigène Spécifique prostatique
- PSAD: Densité du PSA
- PSADT: Temps de doublement du PSA
- PSAV: Vitesse du PSA
- IRM: Imagerie par Résonance Magnétique multiparamétrique
- Se: Sensibilité
- Sp: Spécificité
- VPN: Valeur Prédictive Négative
- VPP: Valeur Prédictive Positive

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	7
I. Population d'étude	7
II. Protocole d'imagerie.....	8
III. Protocole des biopsies.....	9
IV. Analyses anatomopathologiques	10
V. Calcul des variables cinétiques du PSA.....	10
VI. Protocole de surveillance active	11
VII. Analyses statistiques	12
Résultats	13
I. Caractéristiques de la population d'étude.....	13
II. Résultats du suivi à 2 ans	16
III. Comparaison des taux d'arrêt de SA à 2 ans.....	18
IV. Modalité de traitement à l'arrêt de la SA	21
V. Caractéristiques des pièces de prostatectomies totales.....	22
VI. Etude des tests diagnostiques PSADT et PSAV pour la progression des CaP en SA.....	24
Discussion	27
Conclusion.....	32
Références bibliographiques	33
Annexes	37

RESUME

Contexte: La biopsie de confirmation (BC) un an après le diagnostic de cancer de prostate à faible risque et le début de la surveillance active (SA) est recommandée. C'est un acte invasif et dont l'intérêt pour diagnostiquer une progression chez des patients avec IRM non suspecte lors de la sélection initiale n'est pas démontré. Les causes d'arrêt de SA sont la progression tumorale, le choix du patient ou du médecin, un décès non spécifique et les perdus de vue. L'objectif principal de ce travail est de comparer le taux d'arrêt toute cause de la SA à 2 ans entre un groupe ayant eu des BC «per protocole» et un groupe n'en ayant pas eu. Les objectifs secondaires sont de comparer entre les 2 groupes, le taux de progression tumorale à 2 ans, les résultats histologiques des pièces de prostatectomies totales (PT) en cas de traitement et d'étudier la performance de la vélocité du PSA (PSAV) et du temps de doublement du PSA (PSADT) pour la progression.

Méthode: Etude rétrospective monocentrique de suivi de cohorte. Les patients inclus avaient un stade de faible risque de progression (<3 biopsies positives de longueur tumorale maximale de 5mm, absence de grade 4, IRM non suspecte) et au moins un an de suivi. Certains patients ont eu des biopsies de confirmation à un an (groupe 1) et d'autres non (groupe 2) en fonction du choix de l'urologue à l'inclusion. Les items de suivi étaient : PSAV, PSADT, résultats des BC et IRM « per protocole » et/ou « pour cause » en cas de cinétique de PSA suspecte et stade pathologique si PT. Les comparaisons des taux d'événements entre les deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

Résultats : 78 patients ont été inclus dans le groupe 1 (suivi médian 35 mois IQR 19-58) et 60 dans le groupe 2 (suivi médian 27.5 mois IQR 19-48). Il n'y avait pas de différence significative pour les taux d'arrêt de SA toute cause à 2 ans entre les 2 groupes (24.8% vs 18.3%) ($p=0.19$), et pour le taux de progression tumorale (17.4% vs 11.4%) ($p=0.33$). Les stades pathologiques après PT ($n=19$) étaient comparables. L'aire sous la courbe du PSADT et de la PSAV pour prédire la progression des CaP étaient respectivement de 0.83 et 0.92.

Conclusion : Il semble que les BC à un an «per protocole» ne modifient pas le taux d'arrêt de SA à 2 ans lié à une progression et toute cause chez les patients avec une IRM non suspecte lors de la sélection initiale. La cinétique du PSA est performante comme test diagnostique pour la progression des CaP en SA.

INTRODUCTION

Le cancer de prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent (92/100 000) et la 6ème cause de décès (17/100 000) par cancer chez l'homme en Europe (1) . Le dépistage du CaP par PSA total permet un diagnostic précoce des CaP pouvant bénéficier d'un traitement curatif, mais il entraîne le diagnostic de tumeurs à faible risque de symptômes et de métastases (2). Le dépistage reste controversé du fait de la faible spécificité du PSA total et du risque de sur-traitement des CaP à faible risque de progression (3,4).

La surveillance active (SA) est une option thérapeutique qui a pour but d'éviter de sur-traiter ces CaP à faible risque de progression (5). Cette stratégie thérapeutique, concerne environ 20% des CaP diagnostiqués. Elle a pour but de différer le recours aux traitements curatifs au cours du suivi en cas de progression tumorale à un stade à risque plus élevé, sans compromettre la survie à long terme des patients (6). De nombreuses cohortes prospectives ont permis de valider cette stratégie thérapeutique mais les critères d'inclusion et de suivi utilisés sont variables (7) (Annexe 1). La plupart des protocoles associent des données cliniques (stade TNM, espérance de vie), biologiques (PSA total) et biopsiques (score de Gleason, nombre de biopsie positives, longueur tumorale maximale/taux d'envahissement par biopsie) (8). Ces critères d'inclusion sont imprécis et ne permettent pas d'exclure tous les CaP à risque élevé de progression. En effet, 20 à 30% des patients en SA sont reclassifiés dans les deux premières années (9). La reclassification est un arrêt

de la SA après biopsies de confirmation à un an « per protocole » due à une sous-stadification initiale du CaP. Elle est à différencier de la progression d'un CaP à faible risque pendant le suivi (10). La reclassification à un an peut être expliquée par une sous-estimation initiale de la tumeur plutôt qu'à une progression de celle-ci. En effet, la stratégie diagnostique décrite dans la majorité des protocoles de SA est basée sur l'analyse histologique d'un échantillonnage « à l'aveugle » de la prostate postérieure réalisé par une série de 12 biopsies systématisées de la prostate. Ce risque de sous-stadification des CaP à l'inclusion en SA entraîne un suivi protocolisé incluant dans la majorité des protocoles un toucher rectal associé à un dosage du PSA total tous les 6 mois et la réalisation de biopsies systématisées de confirmation « per protocole » dans la première année (Annexe 2). Ces biopsies de confirmation « per protocole » prévues dès l'inclusion des patients en SA ont pour but de corriger, partiellement, les erreurs des biopsies initiales. Elles s'opposent aux biopsies de suivi « pour cause » qui sont réalisées en cas de test suspect pendant le suivi (PSA total ou toucher rectal suspects) (10). Les biopsies de confirmation « per protocole » posent des problèmes de risque infectieux et de mauvaise acceptation par les patients (11).

Récemment des études ont démontré que l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRM) couplée à des biopsies dirigées améliorerait le diagnostic de CaP significatif (12,13). Il a été prouvé que l'utilisation de l'IRM associée aux biopsies dirigées permet une reclassification de 10% de patients éligibles à une SA (14). De plus, il a été démontré que les IRM non suspectes étaient un excellent test diagnostique qui présente une valeur prédictive négative (VPN) de 95% pour les CaP à risque intermédiaire ou élevé de progression (15,16).

Un CaP de volume et de grade non significatif a un risque de progression très faible avec un taux de progression de 4% tous les 2-3 ans (17).

Ce faible taux de progression tumorale naturelle associé à la performance de l'IRM dans la sélection initiale des patients en SA nous fait nous interroger sur la nécessité de poursuivre les biopsies de confirmation.

Celles-ci peuvent donner comme résultat une absence de progression tumorale, une progression tumorale non significative ou une progression tumorale significative qui entrainera un arrêt de la SA. Le diagnostic de progression tumorale non significative aux biopsies de confirmation peut entrainer une anxiété chez certains patients qui demandent un arrêt de la SA malgré les recommandations de la réunion de concertation pluridisciplinaire. De même, la mauvaise acceptabilité chez certains patients de ce geste invasif peut les conduire à interrompre la SA pour un traitement invasif.

Pour ces raisons nous avons choisi comme critère de jugement principal, pour évaluer l'intérêt des biopsies de confirmations, l'arrêt toutes causes de SA.

Deux études récentes ont montré que les biopsies de confirmation pourraient être évitées et remplacées par d'autres tests. Sivasubramanian et al. ont montré qu'un modèle incluant la densité du PSA (PSAD) et la longueur tumorale totale pouvait prédire les résultats des biopsies de confirmation (AUC=0.85) (18). De même Alberts et al. ont montré qu'une PSAD < 0.15 couplée à un score PI-RADS entre 1 et 3 à l'inclusion étaient un modèle fiable pour éviter la réalisation de biopsies de confirmation ou de suivi (19).

L'hypothèse est que les biopsies de confirmation à un an «per protocole» n'ont pas d'intérêt pour diagnostiquer une progression chez des patients en SA avec IRM non suspecte lors de la sélection initiale. L'objectif principal est de comparer le taux d'arrêt de la SA à 2 ans entre un groupe ayant eu des biopsies de confirmation «per protocole» et un groupe n'en ayant pas eu. Les objectifs secondaires sont de comparer entre les 2 groupes, le taux de progression tumorale à 2 ans, les résultats

histologiques des pièces de prostatectomies totales (PT) en cas de traitement et d'étudier la performance de la vélocité du PSA (PSAV) et du temps de doublement du PSA (PSADT) pour la progression dans le groupe 1.

MATERIELS ET METHODES

I. Population d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, mono-centrique au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille entre janvier 2007 et décembre 2016 portant sur les patients ayant un CaP localisé à faible risque de progression en SA. Les patients étaient sélectionnés à partir de 3752 séries de biopsies de prostate précédées d'une IRM colligées depuis 2002 dans une base de données informatique uni-centrique (Logiciel Filemaker®). Un consentement des patients pour être inclus dans cette base de données était recueilli.

Les critères d'inclusions étaient : patient ayant une espérance de vie >10 ans, présentant un CaP à faible risque de progression non visible à l'IRM (IRM non suspecte ou IRM suspecte avec biopsies ciblées négatives) et prouvé par des biopsies de prostate, réalisées au CHRU de Lille (biopsie positives < 3, longueur maximale de tumeur sur une biopsie \leq 5mm, score de Gleason 3+3= 6, stade clinique \leq cT2). Les patients avaient accepté la SA.

Les critères d'exclusions étaient : absence d'IRM pré biopsique et moins d'un an de suivi.

Dans la base de données étaient recueillies prospectivement à l'inclusion des données cliniques (âge du patient et score de Charlson), biologiques (date et valeur de PSA total à l'inclusion et lors du suivi), histologiques (score de Gleason, nombre

de biopsies positives, longueur maximale de tumeur sur la biopsie la plus atteinte) et d'imagerie (résultats d'IRM, volume de la prostate à l'échographie).

II. Protocole d'imagerie

Tous les patients ont bénéficié, avant la réalisation de leurs biopsies, d'une IRM prostatique comprenant une séquence pondérée en T2 pour étude morphologique, une séquence dynamique pondérée en T1 après injection intraveineuse de Gadolinium et une séquence de diffusion avec carte ADC (coefficient de diffusion apparent) dans le service d'imagerie du CHRU de Lille. Les examens ont été réalisés sur un appareil 1.5 Tesla (Philips Medical Systems, Best, Pays Bas) associé à une antenne de surface (SYN-cardiac) placée sur la symphyse pubienne des patients. Les IRM étaient interprétées par un uro-radiologue expert en imagerie prostatique.

Les lésions étaient caractérisées par leur localisation selon un schéma prostatique à 27 secteurs et leur degré de suspicion de malignité grâce à une échelle de Likert allant de 1 à 5 (20) :

- 1 : Très faible probabilité de cancer cliniquement significatif
- 2 : Faible probabilité de cancer cliniquement significatif
- 3 : Probabilité équivoque de cancer cliniquement significatif
- 4 : Forte probabilité de cancer cliniquement significatif
- 5 : Très forte probabilité de cancer cliniquement significatif

Les IRM décrites avec un score < 3 étaient considérées comme non suspectes et celles avec un score ≥ 3 comme suspectes. Pour toute IRM suspecte, le radiologue réalisait un rapport standardisé contenant la zone, la taille et le score de suspicion des lésions afin de réaliser des biopsies ciblées (annexe 3).

III. Protocole des biopsies

Avant les biopsies, les patients réalisaient une préparation rectale par lavement et recevaient une antibioprofylaxie par ofloxacine 400mg per os ou ceftriaxone 1g en cas d'allergie ou facteur de risque de résistance aux fluoroquinolones. Les biopsies étaient réalisées chez les patients installés en décubitus latéral par voie endorectale sous contrôle échographique après une anesthésie locale réalisée par injection péri-prostatique de lidocaïne 1% à l'aide d'une aiguille 22 G. Une échographie de la prostate était réalisée dans un premier temps pour étudier ses caractéristiques morphologiques (taille, aspect de la prostate et des vésicules séminales) puis 12 biopsies systématisées et 2 biopsies dirigées par lésion suspecte à l'IRM étaient réalisées. Les biopsies systématisées étaient réalisées à la base, au milieu, et à l'apex. Les prélèvements se faisaient de façon bilatérale, au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, et latéralement suivant l'axe postéro-antérieur de la sonde, oblique vers le haut. Les biopsies dirigées étaient réalisées sous contrôle échographique en utilisant les repères de l'anatomie zonale pour les tumeurs >1cm de diamètre ou grâce à une technique de fusion d'image échographique et IRM pour les tumeurs < 1cm. Un compte rendu comportant les données clinique (données du toucher rectal, antécédent de chirurgie prostatique ou de biopsies de prostate, traitement par inhibiteur de la 5 α réductase), biologiques (PSA total) et d'imagerie (résultats de l'échographie et de l'IRM) était réalisé pour chaque série de biopsies et transmis aux anatomopathologistes (Annexe 4).

IV. Analyses anatomopathologiques

Toutes les biopsies ont été analysées par les anatomopathologistes référents en urologie du CHRU de Lille. Chaque biopsie était clairement identifiée, conditionnée dans une cassette et placée dans du formol 4% pH7. Pour chaque biopsie, les résultats indiquaient sur un compte-rendu standardisé : la localisation selon le schéma à 27 secteurs, la présence d'adénocarcinome prostatique, la longueur de la biopsie, la longueur de cancer, le type histologique, le score de Gleason (grade le plus représenté + grade le plus élevé) pour chaque biopsie et la présence ou non d'infiltration péri nerveuse et d'invasion vasculaire (Annexe 5).

V. Calcul des variables cinétiques du PSA

Les mesures de PSA total étaient réalisées tous les 6 mois, dans un laboratoire biologique choisi par les patients. La PSAD était calculé avec la formule suivante :
 PSAD = PSA total à l'inclusion/volume de prostate. Le volume de prostate était mesuré par échographie endorectale. Le temps de doublement et la vélocité du PSA étaient calculés sur les 2 premières années de suivi grâce au nomogramme du MSKCC (<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa-doubling-time>) en utilisant les formules suivantes :

$$\text{PSADT} = \frac{\ln 2}{\ln(\text{PSA}_{\text{last}}) - \ln(\text{PSA}_{\text{init}}) / \Delta t}$$

où PSA_{init} et PSA_{last} sont le premier et dernier PSA obtenus, Δt l'intervalle en mois entre ces 2 mesures. La PSAV était calculé par une régression linéaire d'au minimum 3 valeurs de PSA à mesurées à 6 mois d'intervalle.

VI. Protocole de surveillance active

Le protocole de surveillance active réalisé au CHRU de Lille était:

- *Critères d'inclusion* : Patient ayant une espérance de vie > 10 ans, avec CaP sur au plus 1 à 2 biopsies, une longueur tumorale par biopsie ≤ 5 mm et de score de Gleason 3+3 = 6, tumeur non visible à l'IRM.

- *Suivi* : tous les 6 mois PSA total avec calcul du PSAV, PSADT et toucher rectal. Les biopsies de confirmation étaient réalisées ou non selon le choix de l'urologue à l'inclusion. Il y avait une tendance récente de non réalisation des biopsies de confirmation. Dans le groupe 1, des biopsies de confirmation «per protocole» étaient réalisées à un an +/- 6 mois. Dans le groupe 2, des biopsies « pour cause » étaient réalisées en cas de PSAV > 0.75ng/ml/an ou de PSADT < 3 ans ou de modification du toucher rectal. Dans les deux groupes, des biopsies associées à une IRM étaient réalisées en cas de PSAV > 0.75ng/ml/an ou de PSADT < 3 ans ou de modification du toucher rectal.

- *Critères d'arrêt de SA* : Progression tumorale significative ou tumeur devenant visible à l'IRM. La progression tumorale significative était définie par la présence de grade de Gleason 4 ou de plus de 2 biopsies positives ou de longueur tumorale par biopsie > 5mm sur les biopsies de suivi.

Au cours de l'étude (2015), les critères de sortie de SA ont été modifiés : la présence d'un micro-foyer unique aux biopsies de score de Gleason 3+4 ≤ 3 mm a été défini comme critère de progression non significatif (21).

Les causes d'arrêt de SA ont été divisées en progression tumorale (présence de grade de Gleason 4, longueur tumorale > 5 mm, tumeur visible à l'IRM), choix du patient (anxiété, refus de soins...) ou du médecin (traitement malgré l'absence de progression tumorale), décès de cause non spécifique et perdu de vue.

VII. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres quantitatifs a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La comparabilité des groupes a été vérifiée à l'aide du test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs et à l'aide du test du U de Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs.

Les taux à 2 ans des différents événements (arrêt de surveillance active, progression, perdus de vue et arrêt de la surveillance par choix du patient) ont été estimés à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier. Les comparaisons des taux d'événements entre les deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

Afin d'estimer le pouvoir diagnostique de la vélocité du PSA et du temps de doublement du PSA, les sensibilités, spécificités, VPP, VPN et les aires sous la courbe ont été calculées en utilisant la progression du patient comme critère de jugement. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel

SAS (SAS Institute version 9.4)

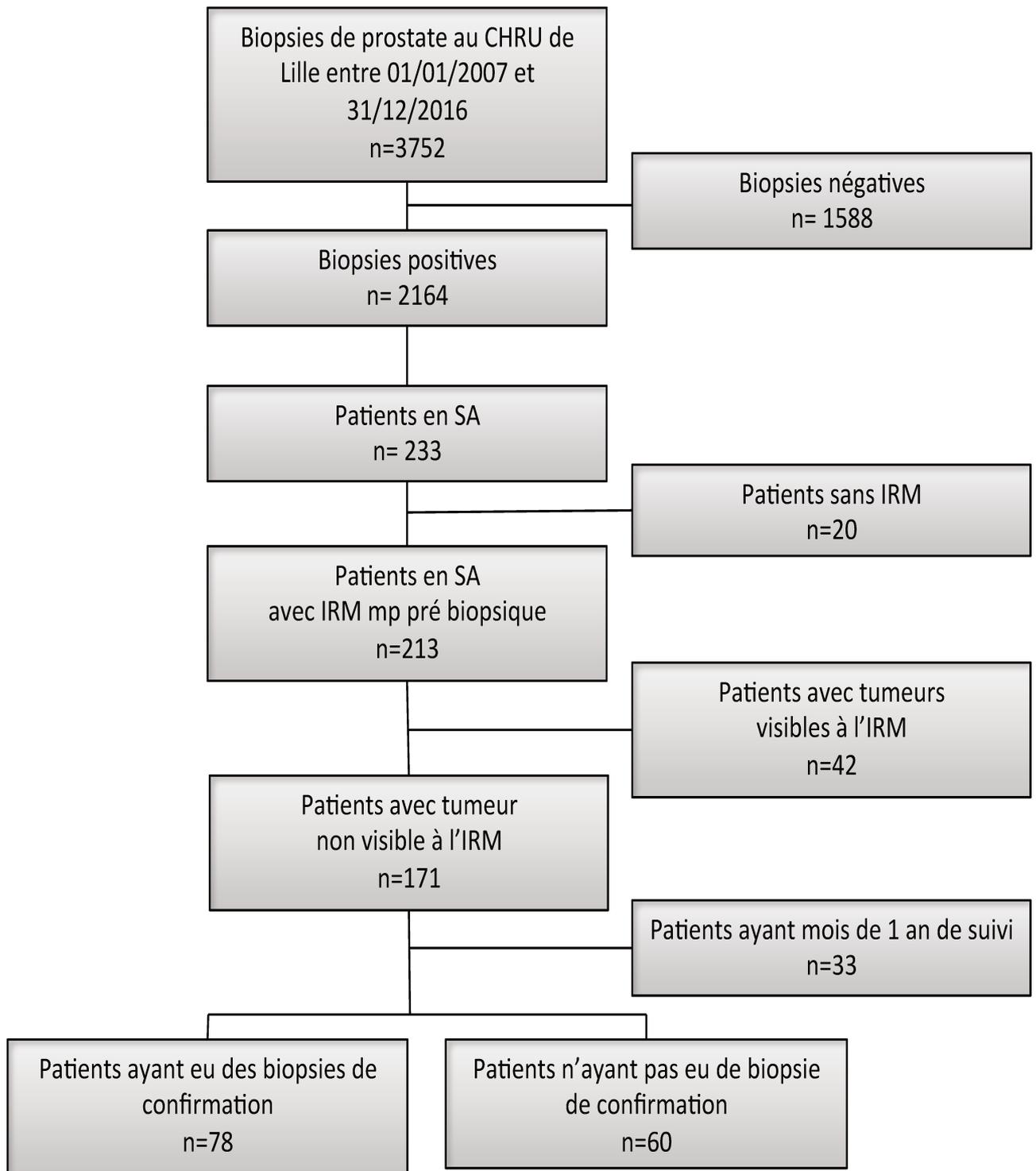
RESULTATS

I. Caractéristiques de la population d'étude

Au total 138 patients étaient inclus, 70 ayant eu des biopsies de confirmation « per protocole » (groupe 1) et 68 n'en ayant pas eu (groupe 2) (Figure1).

Les caractéristiques de la population globale étaient un âge médian de 63.5 ans, un score de Charlson médian de 2, un PSA total médian de 6.36 ng/ml. Le suivi médian était de 33 mois.

Les données cliniques, histologiques, biologiques et radiologiques des patients des 2 groupes à l'inclusion sont résumées dans le Tableau I. Les patients du groupe 2 (patients n'ayant pas eu de biopsies de confirmation « per protocole ») présentaient une densité du PSA plus faible (0.13 vs. 0.10 ; $p=0,04$). Aucune autre différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes.



SA : surveillance active ;

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Tableau I. : Caractéristiques des 2 groupes

	Groupe 1 Avec biopsies de confirmation « per protocole » (n=78)	Groupe 2 Sans biopsie de confirmation « per protocole » (n=60)	
Age médian (IQR)	63 (59-67)	65 (60-69.5)	NS
Score de Charlson médian (IQR)	2 (2-4)	2.5 (2-4)	NS
PSA total médian (IQR) (ng/ml)	6.62 (5.45-8.30)	5.98 (4.53-7.98)	NS
Densité du PSA médiane (IQR) (ng/ml/cm ³)	0.13 (0.09-0.18)	0.10 (0.07-0.16)	p=0.04
Taux d'IRM non suspecte	57.69%	56.67%	NS
Nombre de biopsies positives médian (IQR)	1 (1-1)	1 (1-2)	NS
Longueur maximale tumorale (en mm)	1 (1-2)	1 (1-2)	NS
Durée de suivi (mois)	35 (19-58)	27.5 (19-48)	NS

IQR : écart interquartile ; NS : p>0.05 ; IRM non suspecte : Absence de lésion visible

II. Résultats du suivi à 2 ans

Parmi les 78 patients du groupe 1, 37 patients (47.4%) ont eu des biopsies de confirmation négatives et 41 patients (52.6%) ont eu des biopsies de confirmation positives (Figure 2). Parmi ces patients, 19 patients (24.3%) ont arrêté la SA dans les 2 premières années pour les causes suivantes : choix du patient n=2 (2.5%), choix du médecin (progression tumorale non significative) n=3 (3.8%), perdu de vue n=1 (1.3%), progression tumorale n=13 (16,6%) (Tableau II).

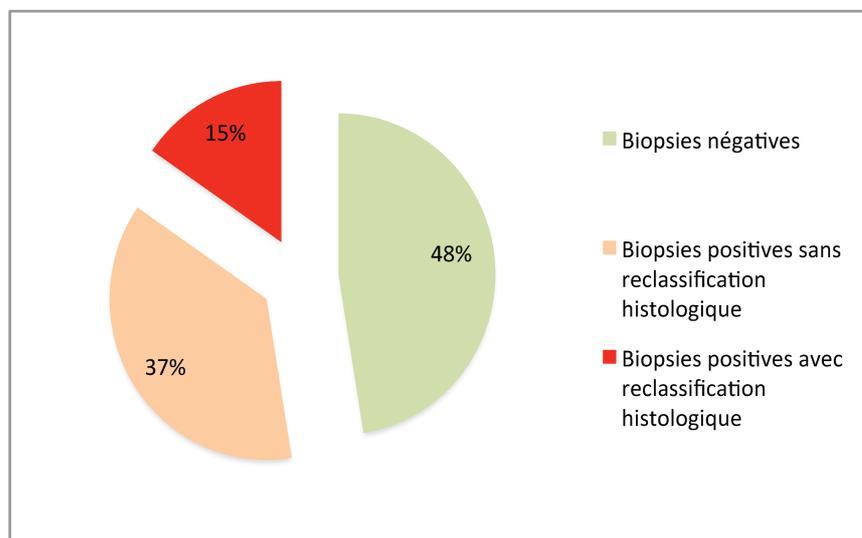


Figure 2 : Répartition des résultats des biopsies de confirmation « per protocole »

Parmi les 60 patients du groupe 2, 10 ont eu des biopsies pour cause dans les 18 premiers mois de SA. Pour ces 10 cas les biopsies étaient positives, 6 ont montré une progression tumorale significative et ont arrêté la SA. Dans le groupe 2, au total 10 patients (18.3%) ont arrêté la SA dans les 2 premières années pour les causes suivantes : progression tumorale n=6 (11.4%), choix du patient n=2 (3.8%), perdu de vue n=2 (3.8%) (Tableau II).

Tableau II : Répartition des causes d'arrêt de SA dans les 2 premières années

	Groupe 1	Groupe 2
Patients ayant arrêté la SA à 2 ans	19 (24.8%)	10 (18.3%)
Arrêt pour progression tumorale	16 (20.5%)	6 (11.4%)
Arrêt pour progression tumorale significative	13 (17.4%)	6 (11.4%)
- <i>Augmentation du score de Gleason</i>	10 (13.4%)	4 (7.6%)
- <i>Augmentation de la taille de la tumeur</i>	2 (2.7%)	1 (1.9%)
- <i>Progression radiologique</i>	1 (1.3%)	1 (1.9%)
Arrêt pour progression tumorale non significative*	3 (4.0%)	0 (0%)
Traitement curatif par choix du patient	2 (2.7%)	0 (0%)
Mis en surveillance-abstention par choix du patient	0 (0%)	2 (3.8%)
Perdu de vue	1 (1.3%)	2 (3.8%)
Décès	0 (0%)	0 (0%)

* *Gleason 3+3 \leq 5mm sur 1 ou 2 biopsies ou Gleason 3+4 \leq 3mm sur 1 seule biopsie*

III. Comparaison des taux d'arrêt de SA à 2 ans

A 2 ans, 29 patients soit 22.1% (IC95% [15.9%-30.3%]) avaient arrêté la SA. Dans le groupe 1, 19 patients, (24.8%) (IC95% [16.6%-36.2%]) avaient arrêté la SA et dans le groupe 2, 10 patients (18.3%) (IC95% [10.2%-31,7%]) avaient arrêté la SA. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0.1880$). (Figure 3)

Les taux de progression tumorale significative à 2 ans étaient globalement de 14,9% (IC95% [9.7%-22.4%]) : 17.4% (IC95% [10.5%-28.2%]) dans le groupe 1 et 11.4% (IC95% [5.2%-23.8%]) dans le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0.3291$) (Figure 4) .

Dans le groupe 1, les progressions tumorales significatives étaient dues à une augmentation du score de Gleason dans 10 cas sur 13 (77%) (4 scores de Gleason 3+4, 5 scores de Gleason 4+3, 1 score de Gleason 3+5), une augmentation de la taille dans 2 cas sur 13 (15%) et une progression radiologique dans 1 cas (8%).

Dans le groupe 2, les progressions tumorales significatives étaient dues à une augmentation du score de Gleason dans 4 cas sur 6 (67%) (3 scores de Gleason 3+4, 1 score de Gleason 3+5), une augmentation de la taille dans 1 cas sur 6 (7%) et une progression radiologique dans 1 cas (7%) (Tableau II).

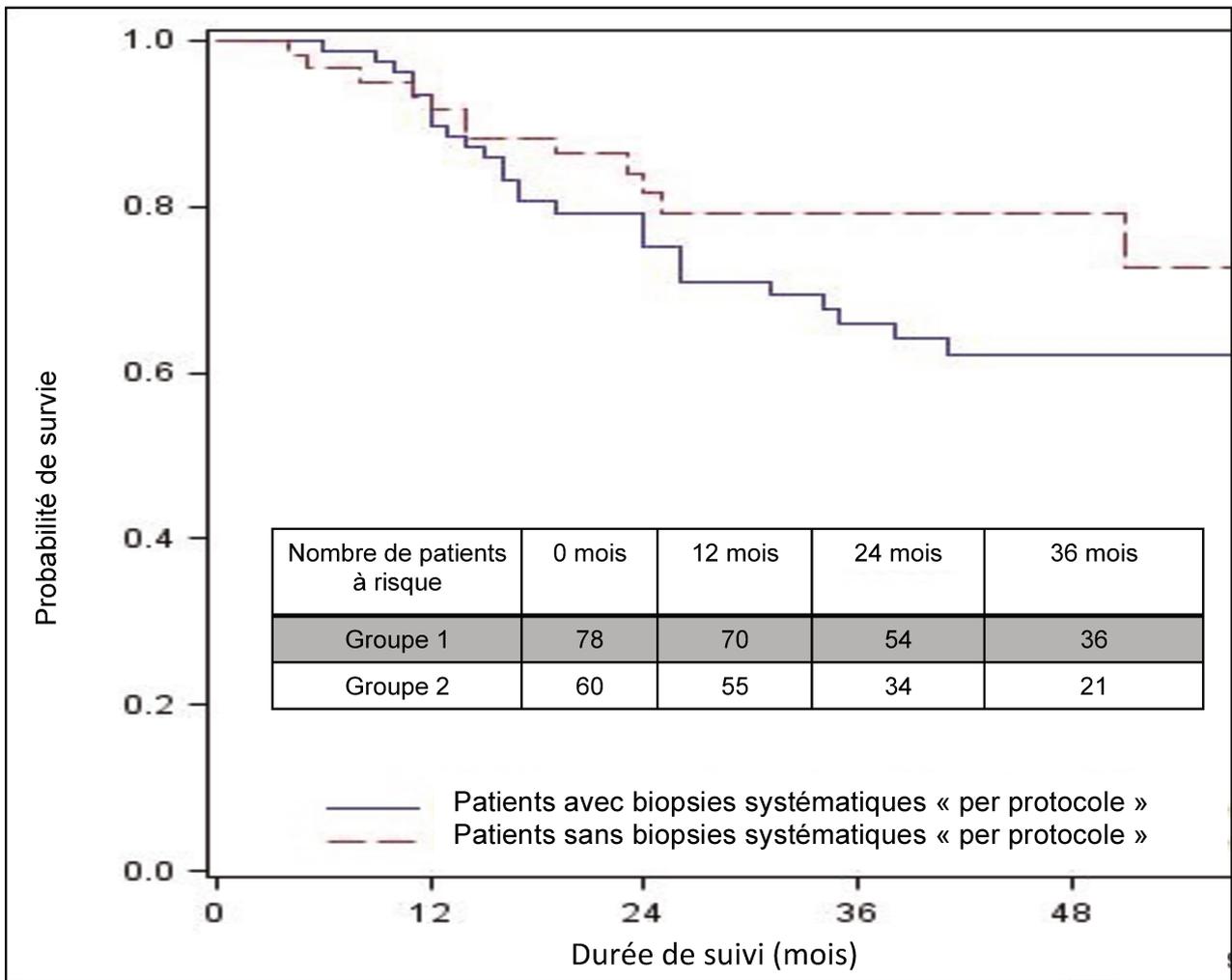


Figure 3 : Courbes de survie sans arrêt de la SA

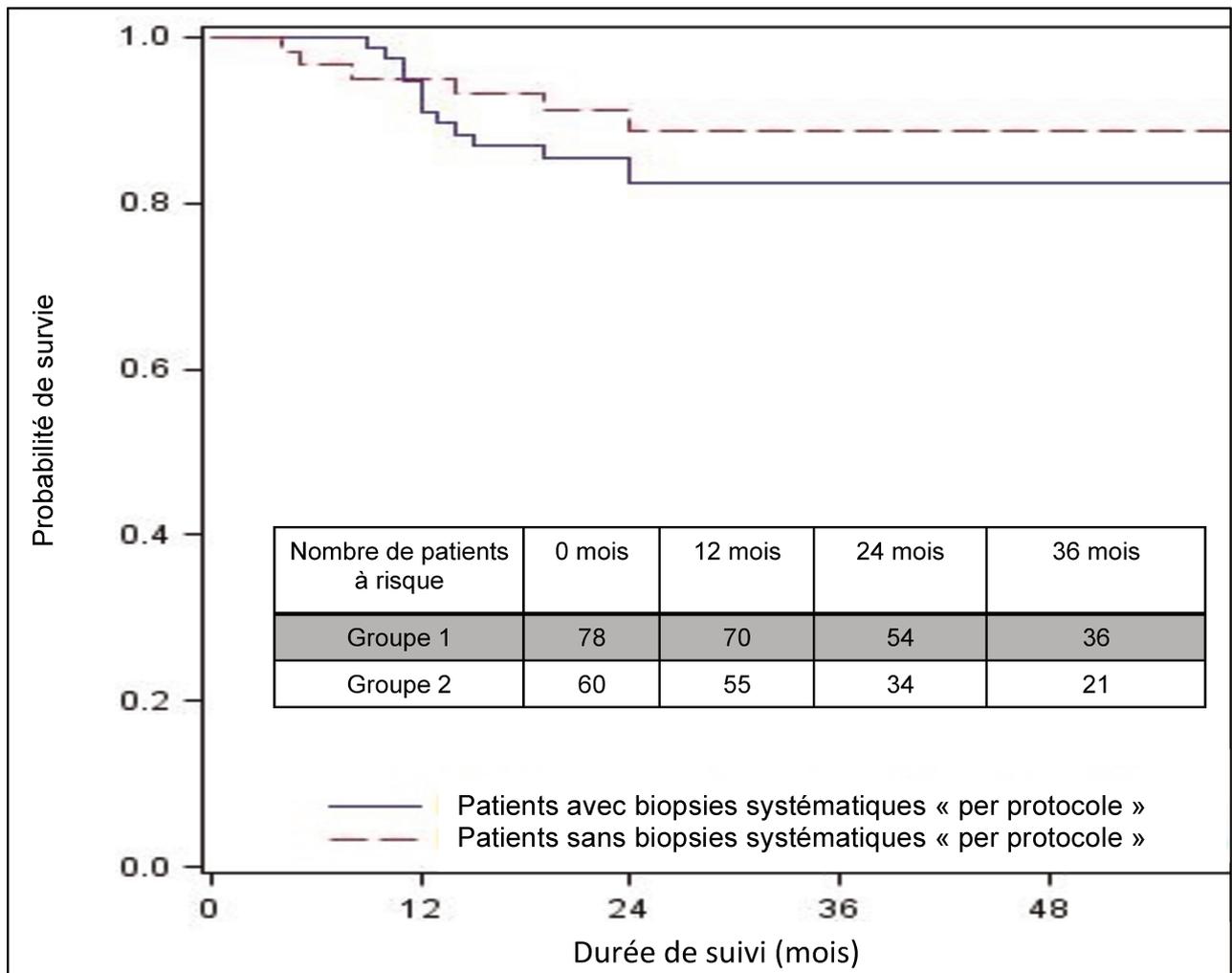


Figure 4 : Courbes de survie sans progression significative

IV. Modalité de traitement à l'arrêt de la SA

Parmi les 29 patients ayant arrêté leur suivi par SA à 2 ans, 25 ont eu un traitement curatif, 3 étaient perdus de vue et 1 est décédé d'un infarctus du myocarde alors qu'une prostatectomie totale était prévue. La répartition des traitements à l'arrêt de la SA est décrite dans le tableau III.

Tableau III : Répartition des modalités de traitement à l'arrêt de la SA

	Groupe 1	Groupe 2
Traitement (n) :	17	8
- Prostatectomie	15 (88%)	4 (50%)
- Radiothérapie	0 (0%)	1 (12.5%)
- HIFU	1 (6%)	0 (0%)
- Curiethérapie	1 (6%)	1 (12.5%)
- Surveillance-Abstention	0 (0%)	2 (25%)

V. Caractéristiques des pièces de prostatectomies totales

Dans le groupe 1, 15 patients ont été opérés de prostatectomie totale suite à leur sortie de SA. Sur l'analyse histologique des pièces opératoires, 4 patients (27%) avaient un score de Gleason de 3+3, 5 patients (33%) avaient un score de Gleason de 3+4, 4 patients (27%) avaient un score de Gleason > 3+4. Pour 2 patients (13%) opérés en dehors du CHRU, nous ne disposons pas des résultats anatomopathologiques. Les stades pathologiques étaient répartis en 10 pT2 (67%), 3 pT3 (20%) et 2 inconnus (13%). Il n'y avait pas de patient à un stade métastatique (Tableau IV).

Dans le groupe 2, 4 patients ont été opérés de prostatectomie totale suite à leur sortie de SA. Quatre patients (100%) avaient, à l'analyse histologique des pièces opératoires, un score de Gleason de 3+4. Les stades pathologiques étaient répartis en 3 pT2 (75%) et 1 pT3 (25%). Il n'y avait pas de patient métastatique (Tableau IV).

Devant les effectifs faibles de patients ayant eu une prostatectomie totale, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

Tableau IV: Description des résultats histologiques des pièces de prostatectomie totale.

	Groupe 1 n=15	Groupe 2 n=4
<i>Score de Gleason</i>		
<i>+ longueur foyer principal :</i>		
3+3	4 (27%)	0 (0%)
≤10mm	2 (13%)	
entre 10 et 20mm	2 (13%)	
>20mm	0 (0%)	
3+4	5 (33%)	4 (100%)
≤10mm	2 (13%)	2 (50%)
entre 10 et 20mm	2 (13%)	2 (50%)
>20mm	1 (7%)	0 (0%)
4+3	3 (20%)	0 (0%)
≤10mm	1 (7%)	
entre 10 et 20mm	1 (7%)	
>20mm	1 (7%)	
>7	1 (7%)	0 (0%)
≤10mm	0 (0%)	
entre 10 et 20mm	1 (7%)	
>20mm	0 (0%)	
inconnu	2 (13%)	0 (0%)
<i>Stade pathologique :</i>		
pT2	10 (67%)	3 (75%)
pT3	3 (20%)	1 (25%)
inconnu	2 (13%)	0 (0%)
<i>Stade métastatique :</i>		
M0	13 (87%)	4 (100%)
M1	0 (0%)	0 (0%)
- inconnu	2 (13%)	0 (0%)

VI. Etude des tests diagnostiques PSADT et PSAV pour la progression des CaP en SA

A. Temps de doublement du PSA

En cas de PSADT < 3 ans dans les 2 premières années, une reclassification tumorale était objectivée lors des biopsies de confirmation dans 81.8% des cas (9/11). La sensibilité du PSADT pour la détection d'une progression tumorale était de 69% et sa spécificité de 97%. La VPP et VPN de ce test étaient respectivement de 82% et 94%. L'aire sous la courbe du test diagnostique PSADT<3 ans était de 0.83 (IC95% [0.70-0.96]). Les résultats de progression tumorale en fonction de PSADT sont résumés dans le Tableau V et la Figure 5.

Tableau V: Tableau de contingence de progression tumorale en fonction de PSADT

	Absence de progression tumorale	Progression tumorale	Total
PSADT > 3ans ou <0	63	4	67
PSADT entre 0 et 3ans	2	9	11
Total	65	13	78

B. Vélocité du PSA

En cas de PSAV $>0.75\text{ng/ml/an}$ dans les 2 premières années, une reclassification tumorale était objectivée lors des biopsies de confirmation dans 66.7% des cas (12/18). La sensibilité de PSAV pour la détection d'une progression tumorale était de 92% et sa spécificité de 91%. La VPP et VPN de ce test étaient respectivement de 66.7% et 98%. L'aire sous la courbe du test diagnostique PSAV $>0.75\text{ng/ml/an}$ était de 0.9154 (IC95% [0.8321-0.9987]). Les résultats de progression tumorale en fonction du temps de PSADT sont résumés dans le Tableau VI et Figure 6.

Tableau VI : Tableau de contingence de progression tumorale en fonction de PSAV

	Absence de progression tumorale	Progression tumorale	Total
PSAV $<0.75\text{ng/ml/an}$	59	1	60
PSAV $>0.75\text{ng/ml/an}$	6	12	18
Total	65	13	78

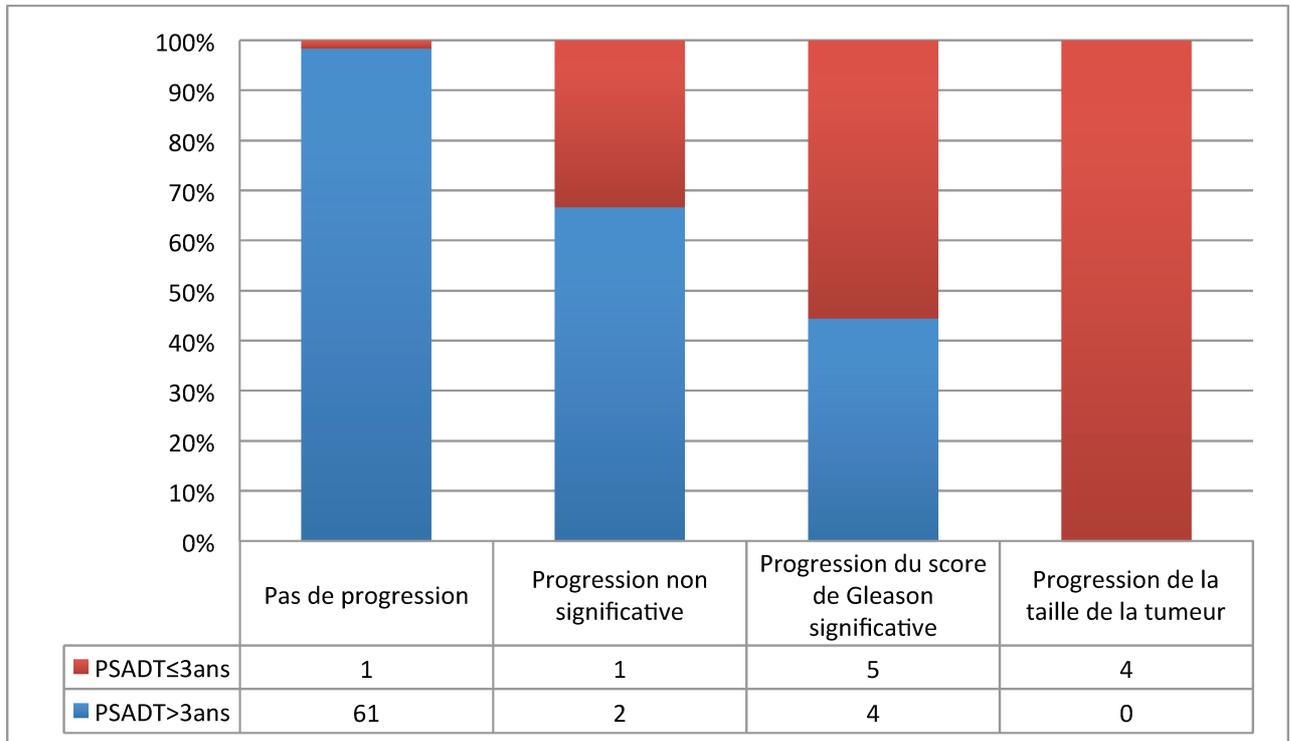


Figure 5 : Répartition des valeurs de PSADT en fonction des résultats des biopsies de confirmation « per protocole »

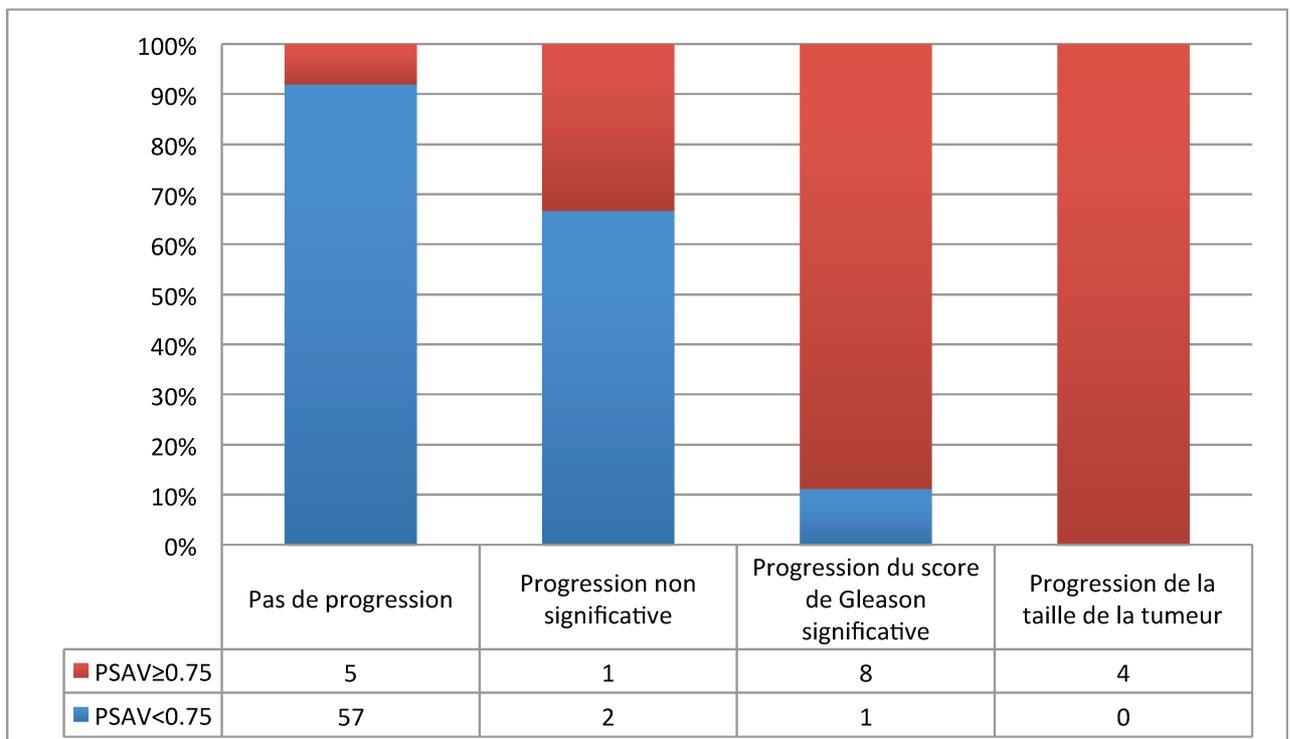


Figure 6 : Répartition des valeurs de PSAV en fonction des résultats des biopsies de confirmation « per protocole »

DISCUSSION

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de taux d'arrêt de SA entre le groupe ayant eu des biopsies de confirmation « per protocole » et le groupe n'en ayant pas eu. Nous n'avons pas non plus mis en évidence à 2 ans de différence statistiquement significative de progression tumorale sur les biopsies réalisées à 1 an en « per protocole » dans le groupe 1 ou « pour cause » dans le groupe 2.

La différence, non significative, du taux d'arrêt de SA entre les 2 groupes (24.8% vs 18.3%, $p=0.1880$) pouvait être expliquée en partie par la sortie de certains patients qui ne présentaient pas de progression tumorale.

Les biopsies de confirmation « per protocole » sont difficilement acceptées par certains patients qui préfèrent ne pas entrer en SA ou en sortir après suivi par choix. En effet, 2 patients du groupe 1 ont choisi le traitement par prostatectomie radicale dans un autre établissement, suite à des biopsies de confirmation ne montrant pas de progression. Ces choix peuvent être expliqués, entre autre, par l'anxiété des patients due aux biopsies de prostate itératives. De plus les résultats des biopsies de confirmation posent un problème au médecin quand une biopsie unique retrouve un microfoyer de score de Gleason 3+4. En effet, 3 patients du groupe 1 ont été sorti de SA malgré des biopsies de confirmation retrouvant un progression non significative. Ne plus réaliser de biopsies de confirmation « per protocole » permettrait donc d'améliorer le confort des patients et de diminuer le nombre de traitements radicaux inutiles suite aux biopsies de confirmation « per protocole » aux résultats à la limite de la significativité.

Dans notre cohorte, 22,1% des patients ont arrêté la SA dans les 2 premières années. Cette valeur de patient sorti de SA à 2 ans est comparable aux plus grandes séries publiées (Tableau VI). En revanche le taux de reclassification significative de la tumeur de 14.9% semble être inférieur aux grandes séries publiées. Cela est probablement dû à l'utilisation de l'IRM pré biopsique qui permet de détecter des tumeurs significatives (Tableau VI).

Tableaux VI : Résumé des données à 2 ans des plus grandes séries publiées.

Centre	Année	Nombre de patients	Suivi médian (année)	Traitement à 2 ans (%)	Progression tumorale sur les biopsies de confirmation (%)
John Hopkins (23)	2011	769	2.7	19	-
Université de Toronto (24)	2010	450	6.8	16	-
USCF (25)	2011	649	3.9	-	23
ERSPC (26)	2009	988	3.9	22	-
MSKCC (27)	2011	238	1.8	-	17
Royal Marsden Hospital (28)	2008	326	1.8	-	18
PRIAS (29)	2012	757	1.6	-	21.5
LILLE	2017 (NP*)	138	2.8	22	15

UCSF : University of California San Francisco ; ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer ; MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center ; PRIAS : Prostate Cancer Research International Active Surveillance
Année : année de publication de la série, NP : Non publiée*

Nous avons choisi, dans le service d'urologie du CHRU de Lille d'inclure en SA les patients présentant sur une seule biopsie de la tumeur de score de Gleason 3+4 sur une longueur \leq 3mm (0.1cc) depuis 2015. Cette décision ne fait pas consensus (Annexe 4). Certains protocoles incluent des CaP de score de Gleason 3+4 tandis que d'autres les excluent. Des études ont montré que le risque de

progression métastatique des CaP de score de Gleason 3+4 était minime (24). Cooperberg et al. n'ont pas montré de différence en terme de progression ou de taux de traitement curatif après 4 ans de SA entre un groupe de CaP de bas risque et un groupe de CaP de risque intermédiaire (25). Une revue de la littérature réalisé par Dall'Era et Klotz montre que les CaP de score de Gleason 3+4 sont éligibles à la SA. Ils présentent, néanmoins, plus de risque de progression (30).

La réalisation d'une étude sur le rôle pronostique du pourcentage de grade de Gleason 4 pourrait permettre de discriminer les CaP de scores de Gleason 3+4 à risque de progression. Il pourrait également être intéressant d'étudier la progression de ces CaP de risque intermédiaire sous SA en fonction de l'espérance de vie des patients.

La tendance à un score de Gleason plus élevé dans le groupe 1 (3 tumeurs de score 4+3 et 1 tumeur de score 3+5) peut inquiéter. En effet, cela pourrait indiquer que des tumeurs de score de Gleason > 3+4 n'auraient pas été diagnostiquées dans le groupe 2. Ces 4 patients ayant des scores de Gleason > 3+4 avaient tous une cinétique suspecte de leur PSA et des modifications à l'IRM. Nous pensons donc que si des patients du groupe 2 avaient des tumeurs à haut risque de progression, ils auraient été diagnostiqués grâce au suivi du PSA et à l'IRM. Néanmoins, les faibles effectifs de patients ayant eu une prostatectomie totale n'ont pas permis de faire des analyses statistiques et le faible délai de suivi ne permet pas de répondre à cette question à ce jour.

La performance de l'IRM de prostate est très élevée pour éliminer les tumeurs significatives (31). Selon la revue de la littérature de Fütterer et al. sa VPN a été mesurée par différentes études entre 63% et 98% (32). Il persiste néanmoins

quelques tumeurs significatives non diagnostiquées par l'IRM et une progression naturelle des CaP en SA. Nous avons donc voulu tester des marqueurs pour diagnostiquer ces CaP progressant malgré une IRM non suspecte. Nous avons pu mettre en évidence une excellente VPN de la PSAV et du PSADT. Cela permettrait d'éliminer une progression vers une forme plus agressive des CaP en SA et ainsi éviter des biopsies de suivi.

Le PSADT, décrit initialement pour prédire les récurrences biologiques des CaP traités par radiothérapie (33), a été retrouvé dans plusieurs études comme étant prédictif de progression en SA (34,35). De même, la PSAV a été testée par de nombreux auteurs comme facteurs prédictif de progression en SA (36,37) mais peu d'études ont montré des résultats significatifs. Iremashvili et al. ont montré une association entre PSAV et progression uniquement après 4 séries de biopsies (38). Patel et al. ont montré que le nombre de fois où la PSAV passait au dessus de 0.4ng/ml/an étaient prédictives de progression des CaP en SA (39). Nous n'avons pas d'explication concernant la discordance des résultats des études publiées concernant PSAV, à part la différence des populations et de leur sélection à l'inclusion.

Le choix de ne pas prendre en compte la valeur de PSA total comme critère d'inclusion de la SA n'est pas consensuel (Annexe 4). En effet la grande majorité des protocoles de SA ont comme critère d'inclusion un PSA total ≤ 10 ng/ml ou <20 ng/ml. Ce critère d'inclusion nous paraît trop restrictif dans une population de patients présentant fréquemment des adénomes de prostate. Nous pensons que la PSAD, l'IRM et la cinétique du PSA total sont des éléments plus spécifiques pour sélectionner des CaP à risque intermédiaire ou élevé de progression.

Notre étude comporte plusieurs limites :

- Le caractère rétrospectif mono-centrique de l'étude entraîne un probable biais de sélection. Cette approche semble nécessaire pour la réalisation d'une étude de faisabilité comme l'était cette étude.

- La présence d'une différence significative de la PSAD entre les 2 groupes peut entraîner un biais d'analyse. Il a été prouvé que l'augmentation de cette variable était un facteur de risque de progression des CaP sous SA.

- La faible durée de suivi peut entraîner un biais d'interprétation. Le CaP est une maladie qui nécessite un suivi de nombreuses années pour mettre en évidence des progressions de type métastatique ou des décès. Cependant notre suivi médian de 2.8 ans est comparable au suivi médian des plus grandes séries publiées dans la littérature (Tableaux VI).

- Le manque de puissance de notre étude du fait du faible effectif dans chaque groupe pourrait entraîner un biais d'interprétation. L'absence de différence significative entre les 2 groupes pourrait être due à un manque de puissance de l'étude et ne pas signifier l'absence de différence.

- Enfin notre centre est le centre de référence régional ce qui peut provoquer un biais de recrutement. Les analyses d'imagerie et anatomopathologiques ont été réalisées par des radiologues et anatomopathologistes spécialisés en urologie. Cette caractéristique peut entraîner une difficulté à la généralisation de nos résultats.

Les résultats de cette étude de faisabilité doivent être confirmés par une étude prospective randomisée multicentrique. Nous avons présenté nos résultats au groupe de travail sur la SA Movember GAP3 auquel nous participons pour proposer aux autres centres l'inclusion de patients à cette étude.

CONCLUSION

Notre étude n'a pas montré de différence significative de taux d'arrêt de SA entre 2 groupes de patients ayant présenté à l'inclusion une IRM négative et ne différant que par la réalisation de biopsies de confirmation « per protocole » ou de biopsies « pour cause ». Nous avons retrouvé que la cinétique du PSA est performante comme test diagnostique pour la progression des CaP en SA. Ces résultats pourraient suggérer que les biopsies de confirmation « per protocole » n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic de progression tumorale pour des patients en SA ayant eu une IRM initiale non suspecte. Cette hypothèse nécessite d'être validée par une étude prospective randomisée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Jun;51(9):1164–87.
2. Hugosson J, Carlsson S. Overdetection in screening for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):256–63.
3. Duffy MJ. PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good? *Adv Clin Chem*. 2014;66:1–23.
4. Stenman U-H, Abrahamsson P-A, Aus G, Lilja H, Bangma C, Hamdy FC, et al. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005 May;(216):64–81.
5. 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*. 2013 Apr;63(4):597–603.
6. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol Tor Ont*. 2010 Sep;17 Suppl 2:S11-17.
7. 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*. 2016 Mar;13(3):151–67.
8. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Report Technology Assess*. 2011 Dec;(204):1–341.
9. Bul M, van den Bergh RCN, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Bangma CH, et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):370–7.
10. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017 Mar 14;
11. Thoma C. Prostate cancer: Avoiding excess confirmatory biopsies. *Nat Rev Urol*. 2015 Sep;12(9):476.
12. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Allen C, Dikaios N, Freeman A, et al. Can

multiparametric magnetic resonance imaging predict upgrading of transrectal ultrasound biopsy results at more definitive histology? *Urol Oncol*. 2014 Aug;32(6):741–7.

13. 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*. 2012 Apr;187(4):1247–52.

14. 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*. 2015 Aug;194(2):350–6.

15. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2432–7.

16. Hoeks CMA, Vos EK, Bomers JGR, Barentsz JO, Hulsbergen-van de Kaa CA, Scheenen TW. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the prostate transition zone: histopathological validation using magnetic resonance-guided biopsy specimens. *Invest Radiol*. 2013 Oct;48(10):693–701.

17. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 2):S48-50-51.

18. Satasivam P, Poon BY, Ehdaie B, Vickers AJ, Eastham JA. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? *J Urol*. 2016 Jan;195(1):74–9.

19. Alberts AR, Roobol MJ, Drost F-JH, van Leenders GJ, Bokhorst LP, Bangma CH, et al. “Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer.” *BJU Int*. 2017 Mar 7;

20. Puech P, Villers A, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer: diagnosis, parametric imaging and standardized report. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Aug;95(7–8):743–52.

21. 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*. 2015 Apr;67(4):771–7.

22. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RCN, Hoedemaeker RF, van Leenders GJLH, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):121–5.

23. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2185–90.
24. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):126–31.
25. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):228–34.
26. van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):1–8.
27. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2011 Feb;185(2):477–82.
28. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1297–305.
29. Bul M, van den Bergh RCN, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1672–7.
30. 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*. 2012 Dec;62(6):976–83.
31. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol*. 2012 Nov;188(5):1732–8.
32. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):1045–53.
33. D’amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*. 1993 Nov 1;72(9):2638–43.
34. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int*. 2008 Jan;101(2):165–9.

35. Khatami A, Ali K, Aus G, Gunnar A, Damber J-E, Jan-Erik D, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(1):170–4.
36. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):833–7.
37. Iremashvili V, Manoharan M, Lokeshwar SD, Rosenberg DL, Pan D, Soloway MS. Comprehensive analysis of post-diagnostic prostate-specific antigen kinetics as predictor of a prostate cancer progression in active surveillance patients. *BJU Int*. 2013 Mar;111(3):396–403.
38. Iremashvili V, Kava BR, Manoharan M, Parekh DJ, Punnen S. Is It Time to Revisit the Role of Prostate-specific Antigen Kinetics in Active Surveillance for Prostate Cancer? *Urology*. 2016 Sep;95:139–44.
39. Patel HD, Feng Z, Landis P, Trock BJ, Epstein JI, Carter HB. Prostate specific antigen velocity risk count predicts biopsy reclassification for men with very low risk prostate cancer. *J Urol*. 2014 Mar;191(3):629–37.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CARACTERISTIQUES TUMORALES DES CRITERES D'INCLUSION EN SA DE DIFFERENTS PROTOCOLES PUBLIES (7).

Guidelines	Risk category	Clinical stage	Serum PSA (ng/ml)	Biopsy Gleason score	Serum PSA density (ng/ml/g)	Positive cores (n)	Maximum extent cancer per core	Minimum cores sampled (n)
AUA ¹³	Low	T1c or T2a	≤10	≤6	NR	NR	NR	NR
	Intermediate	T2b	>10–20	7	NR	NR	NR	NR
	High	T2c	>20	8–10	NR	≤2	≤50%	10
EAU ¹⁴	Low	T1c–T2	≤10	≤6	NR	≤2	≤50%	NR
NCCN ¹¹	Very low	T1c	<10	≤6	<0.15	<3	≤50%	NR
	Low	T1–T2a	<10	≤6	NR	NR	NR	NR
NICE ¹²	Low	T1–T2a	<10	≤6	NR	NR	NR	NR
	Intermediate	T2b	10–20	7	NR	NR	NR	NR
GSU ¹⁵	Low	T1c and T2a	≤10	≤6	NR	≤2	≤50%	10–12
DUA ¹⁶	Low	T1c–T2a	<10	<7	NR	1 or 2	NR	NR
	Intermediate	T2b–c	10–20	7	NR	NR	NR	NR
	High	T3	>20	>7	NR	NR	NR	NR
KCE ¹⁷	Low	T1–T2a	<10	<7	NR	NR	NR	NR
FCCC ²³	Low	T1a–T2a	<10	<7	NR	<3	NR	10–12
	Intermediate	T2b	10–20	≤3+4	NR	<3	NR	10–12
SCAN ¹⁸	Low	T1c	<10	≤3+3, no Grade 4	<0.15	<50% of biopsy cores affected	<50%	NR
CCNS ¹⁰	Low	T1–T2a	<10	≤6	NR	NR	NR	NR
	Intermediate	T2b–T2c	10–19	7	NR	NR	NR	NR
I+CS ¹⁹	Low	T1–T2a	≤10	≤3+3	<0.15 ng/ml	NR	<50%	>10
AHS ²⁰	Low	<T2b	<10	<7	NR	≤3	≤50%	10
CCO ²⁴	Low	≤T2a	<10	≤6 or 3+4=7 (for selected patients)	NR	NR	NR	NR
NCCS ²¹	Low	≤T2a	<10	≤6 (no Gleason grade 4 or 5)	<0.15	<3	≤50%	NR
PCT* (REF. 22)	Very low	T1a, T1c	<10	6	<0.15	<3	<50%	NR
	Low	T1–T2a	<10	6	NR	NR	NR	NR
PCFA ²⁵	NR	T1–2	≤20	6	NR	NR	NR	NR

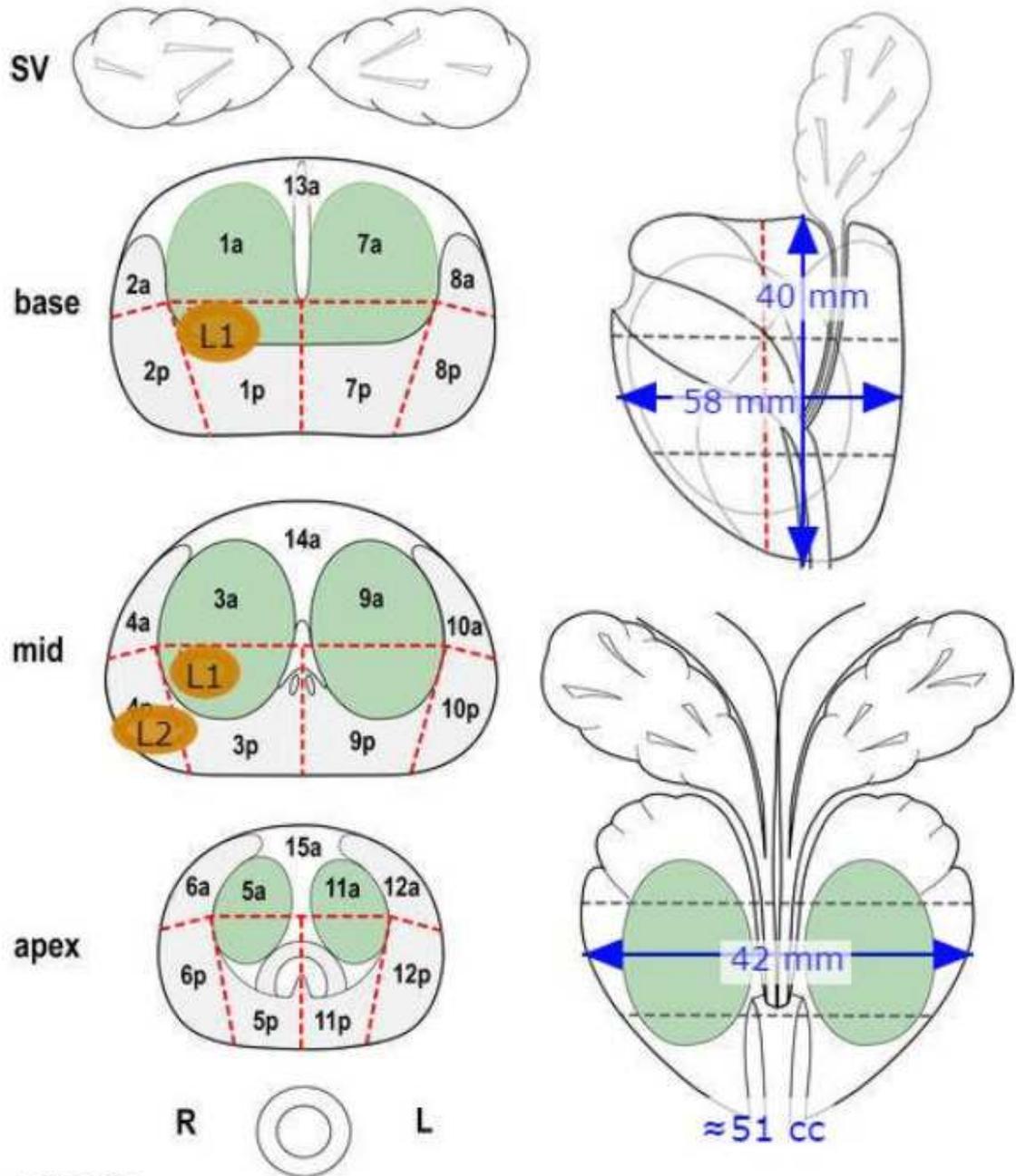
AHS, Alberta Health Services; AS, active surveillance; AUA, American Urological Association; CCNS, Cancer Care Nova Scotia; CCO, Cancer Care Ontario; DUA, Dutch Urological Association; EAU, European Association of Urology; FCCG, The Finnish Medical Society Duodecim; GSU, German Society of Urology; I+CS, Aragon Institute of Health Sciences; KCE, Belgian Healthcare Knowledge Centre; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; NCCN, The National Comprehensive Cancer Network; NCCS, National Cancer Centre Singapore; NR, not reported; PCFA, Prostate Cancer Foundation of Australia; PCT, Prostate Cancer Taskforce; SCAN, South East Scotland Cancer Network. *For men younger than 60 years of age, a more conservative approach might be warranted by using the more restrictive Epstein criteria of involvement: less than one-third of cores affected, and no more than 50% involvement of individual cores affected.

ANNEXE 2 : CRITERES DE SUIVI DE DIFFERENTS PROTOCOLES DE SA (7).

Guidelines	Serum PSA	PSA kinetics (PSADT, PSAV)	DRE	Rebiopsy	mpMRI
AUA* (REF. 13)	NR	NR	NR	NR	NR
EAU ¹⁴	Mentioned	NR	Mentioned	Mentioned	NR
NCCN ⁵ (REF. 11)	≥6-monthly intervals unless clinically indicated	NR	≥12-monthly intervals unless clinically indicated	≤12-monthly intervals unless clinically indicated, 6-monthly intervals if initial biopsy <10 cores	To be considered if serum PSA rises and biopsy samples are negative
NICE ¹²	Year 1: every 3–4 months Year 2–4: 3–6 months Year 5+: 6 months	Measured throughout surveillance, can include doubling time and velocity	Year 1: 6–12 months Year 2–4: 6–12 months Year 5+: annually	Year 1: 12 months, or if concerned about clinical or serum PSA changes	At enrollment if not done before, if concern exists about clinical or PSA changes
GSU ¹⁵	Year 0–2: every 3 months, if serum PSA is stable, then every 6 months	Mentioned	Year 0–2: every 3 months, if serum PSA is stable, then every 6 months	Year 0–3: every 12–18 months, then every 3 years	NR
DUA* (REF. 16)	NR	NR	NR	NR	NR
KCE ¹⁷	Every 6 months	NR	Every 6 months	Within 1 year, after this biopsy repeat biopsies (timing can currently not be defined)	Imaging every year can be considered
FCCC ⁸ (REF. 23)	NR	NR	NR	NR	NR
SCAN ¹⁸	Year 1: 3-monthly intervals after first year, 6-monthly if stable	PSA doubling time after 5 PSA measurements	Minimum every 6 months	Within 6 months then at 1, 4, 7 and 10 years	NR
CCNS ¹⁰	6-monthly	NR	6-monthly	At 6 months if original biopsy <10 cores or discordant with clinical findings, otherwise within 18 months, and then periodically	NR
I+CS ¹⁹	Every 3 months for first 2 years, then every 6 months	Estimation of PSAV with linear regression, using at least 5 PSA determinations extended over at least a year	Every 3 months for first 2 years, then every 6 months	After 1 year, 4 years, 7 years (minimum 10 cores per biopsy)	NR
AHS ²⁰	Every 3–6 months, at the physician's discretion	Mentioned	DRE annually, at the physician's discretion	Repeat biopsies 1–2 years after initial diagnosis, further biopsies every 2–3 years or as clinically indicated	NR
CCO ⁹ (REF. 24)	Every 3–6 months	NR	Annually	12–14-core confirmatory TRUS biopsy (including anterior directed cores) within 6–12 months, then serial biopsy a minimum of every 3–5 years thereafter	Indicated when a patient's clinical findings are discordant with pathological findings, and for identifying occult cancers or changes indicative of tumour progression in patients at risk
NCCS ²¹	3–6 monthly	NR	Annually	Within the first 12–18 months, or if no adverse features after 2 years, interval between follow-up consultations and repeat biopsies can be increased	NR
PCT ²²	6-monthly, or 3-monthly if concerned about progression	Mentioned	Mentioned	Within 12 months of initial biopsy, or as clinically indicated	NR
PCFA* (REF. 25)	NR	NR	NR	NR	NR

AHS, Alberta Health Services; AUA, American Urological Association; CCNS, Cancer Care Nova Scotia; CCO, Cancer Care Ontario; DRE, digital rectal examination; DUA, Dutch Urological Association; EAU, European Association of Urology; FCCC, The Finnish Medical Society Duodecim; GSU, German Society of Urology; I+CS, Aragon Institute of Health Sciences; KCE, Belgian Healthcare Knowledge Centre; NCCN, The National Comprehensive Cancer Network; NCCS, National Cancer Centre Singapore; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; NR, not reported; PCFA, Prostate Cancer Foundation of Australia; PCT, Prostate Cancer Taskforce; PSADT, PSA doubling time; PSAV, PSA velocity; SCAN, South East Scotland Cancer Network; TRUS, trans-rectal ultrasonography. *Guidelines contain no follow-up recommendations. ¹More rigorous follow up recommended in younger than in older men. ²Use of 'proper' diagnostics emphasized. ³Daily 5-α reductase inhibitors might have a role in men on active surveillance.

Annexe 3 : exemple de compte-rendu d'IRM de prostate utilisant le schéma des 27 régions prostatiques



Légende

- PI-RADS 1 - Très faible probabilité de CSPCa
- PI-RADS 2 - Faible probabilité de CSPCa
- PI-RADS 3 - Probabilité équivoque de CSPCa
- PI-RADS 4 - Forte probabilité de CSPCa
- PI-RADS 5 - Très forte probabilité de CSPCa

CSPCa = "Cancer cliniquement significatif"

Annexe 5 : Exemple de compte rendu histologique des biopsies de prostate

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE
INSTITUT DE PATHOLOGIE - Anatomie et Cytologie Pathologiques
 Professeur C.A MAURAGE
 CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE - CS 70001 - 59037 LILLE Cedex
 Secrétariat : ☎ : 03.20.44.49.85 – Fax : 03.20.44.47.27
 N°FINESS : 590780193

Prescripteur :

Correspondant(s) :

SERVICE D'UROLOGIE
 HOPITAL HURIEZ

Examen n°

Prélevé le :

Reçu le :

Né le

NIP :

Age :

Renseignements cliniques : PSA à 5,2 ng/ml. IRM suspecte en Z7-Z8.
 CR édités au CHRU de Lille :

BIOPSIES PROSTATIQUES SOUS CONTROLE ECHOGRAPHIQUE

	Localisation	Taille (mm)	Lésion A, B, S, P *	Envah. (mm)	Extension Extraprost.	Engain. Périnerv.	Score Gleason
A	Base médio lob dte	11	B				
	Base latérale dte <i>E</i>	10	B				
B	Milieu médiolob dt	12	B				
	Milieu latéral dt <i>E</i>	14	B				
C	Apex médiolob dt	12	B				
	Apex latéral dt <i>E</i>	9	B				
D	Base médiolob g	8	B				
	Base latérale g <i>E</i>	8	B				
E	Milieu médiolob g	14	A	4	-	-	3+3
	Milieu latéral g <i>E</i>	12	B				
F	Apex médiolob g	17	B				
	Apex latéral g <i>E</i>	15	B				
G	C1-VI Z8P	14	A	7	-	-	3+3
	C1-VI Z8 P <i>E</i>	12	A	5	-	-	3+3
G	C1-VI Z8P	14	A	6	-	-	3+3
H	C2-VI Z3A	16	B				
	C2-VI Z3A <i>E</i>	11	B				

A : adénocarcinome, B : bénin, S : suspect, P : P.I.N. , E : biopsie encrée.

CONCLUSION : Adénocarcinome prostatique de score de Gleason 3+3=6 (groupe 1 selon OMS 2016) intéressant une biopsie en milieu gauche et les trois biopsies dirigées Z8-Z9.

1/2

AUTEUR : Nom : OLIVIER

Prénom : Jonathan

Date de Soutenance : 6 avril 2017

Titre de la Thèse : *Etude comparative rétrospective du risque d'arrêt de surveillance active d'un cancer de prostate en fonction de la pratique ou non de biopsies de confirmation à un an chez des patients avec une IRM non suspecte à l'inclusion*

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Urologie*

DES + spécialité : *DES Chirurgie générale, DESC d'Urologie*

Mots-clés : *Cancer de prostate, Surveillance active, IRM, Biopsies de confirmation*

Contexte: La biopsie de confirmation (BC) un an après le diagnostic de cancer de prostate à faible risque et le début de la surveillance active (SA) est recommandée. C'est un acte invasif et dont l'intérêt pour diagnostiquer une progression chez des patients avec IRM non suspecte lors de la sélection initiale n'est pas démontré. Les causes d'arrêt de SA sont la progression tumorale, le choix du patient ou du médecin, un décès non spécifique et les perdus de vue. L'objectif principal de ce travail est de comparer le taux d'arrêt toute cause de la SA à 2 ans entre un groupe ayant eu des BC «per protocole» et un groupe n'en ayant pas eu. Les objectifs secondaires sont de comparer entre les 2 groupes, le taux de progression tumorale à 2 ans, les résultats histologiques des pièces de prostatectomies totales (PT) en cas de traitement et d'étudier la performance de la vélocité du PSA (PSAV) et du temps de doublement du PSA (PSADT) pour la progression.

Méthode: Etude rétrospective monocentrique de suivi de cohorte. Les patients inclus avaient un stade de faible risque de progression (<3 biopsies positives de longueur tumorale maximale de 5mm, absence de grade 4, IRM non suspecte) et au moins un an de suivi. Certains patients ont eu des biopsies de confirmation à un an (groupe 1) et d'autres non (groupe 2) en fonction du choix de l'urologue à l'inclusion. Les items de suivi étaient : PSAV, PSADT, résultats des BC et IRM « per protocole » et/ou « pour cause » en cas de cinétique de PSA suspecte et stade pathologique si PT. Les comparaisons des taux d'événements entre les deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

Résultats : 78 patients ont été inclus dans le groupe 1 (suivi médian 35 mois IQR 19-58) et 60 dans le groupe 2 (suivi médian 27.5 mois IQR 19-48). Il n'y avait pas de différence significative pour les taux d'arrêt de SA toute cause à 2 ans entre les 2 groupes (24.8% vs 18.3%) ($p=0.19$), et pour le taux de progression tumorale (17.4% vs 11.4%) ($p=0.33$). Les stades pathologiques après PT ($n=19$) étaient comparables. L'aire sous la courbe du PSADT et de la PSAV pour prédire la progression des CaP étaient respectivement de 0.83 et 0.92.

Conclusion : Il semble que les BC à un an «per protocole» ne modifient pas le taux d'arrêt de SA à 2 ans lié à une progression et toute cause chez les patients avec une IRM non suspecte lors de la sélection initiale. La cinétique du PSA est performante comme test diagnostique pour la progression des CaP en SA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Monsieur le Docteur Jean Christophe FANTONI

