

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**IRM préopératoire et biopsies ciblées : amélioration de l'évaluation du
risque de récurrence métastatique pour le cancer de la prostate localisé.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 2021 à 18h00

Au Pôle Recherche

Par Thomas BOMMELAERE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Docteur Thierry PIECHAUD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jonathan OLIVIER

Avertissement

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

Liste des abréviations

	Anglais	Français
Prostate Cancer <i>Cancer de la Prostate</i>	PCa	CaP
Gleason Score <i>Score de Gleason</i>		GS
European Association of Urology <i>Association Européenne d'Urologie</i>		EAU
Maximum Cancer Core Length <i>Longueur Maximale de Cancer</i>		MCCL
Tumor Volume <i>Volume de la Tumeur</i>		TV
PSA Density <i>Densité de PSA</i>		PSAD
Percent of Gleason pattern 4 or 5 <i>Pourcentage de Grade de Gleason 4 ou 5</i>		%GP4/5
Prognostic Grade Groups <i>Groupes de Grade pronostiques</i>		GG
Radical Prostatectomy <i>Prostatectomie Totale</i>	RP	PT
Biochemical Recurrence <i>Récidive Biologique</i>		BCR
Volume of the %GP4/5 <i>Volume de Grade 4 ou 5</i>		VoIGP4/5
%GP4/5 x MCCL		MCCLGP4/5
Targeted Biopsy <i>Biopsies ciblées</i>		TB
Systematic Biopsy <i>Biopsies systématisées</i>		SB
Clinically significant tumor <i>Tumeur cliniquement significative</i>		CSPCa
95% confidence interval <i>Intervalle de confiance à 95%</i>		95%CI
Akaike Information Criterion <i>Critère d'information d'Akaike</i>		AIC
Harrell's C-index <i>Index C selon Harrell</i>		C-index
subHazard Ratio <i>subHazard Ratio</i>		SHR

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et Méthodes	5
Study design and population	5
MRI protocol	5
Biopsy Technique	5
Pathological evaluation	6
Index tumor definition	6
Follow-up	7
Statistical Analysis	7
Résultats	9
Clinical characteristics	9
Pathological results at RP	10
Recurrence outcomes	10
Performance of preoperative parameters in univariate analyses	13
Performance of preoperative parameters in multivariate analyses	15
Discussion	17
Conclusion	21
Références	22
Suppléments	25

Résumé

Contexte : Évaluer si de nouveaux paramètres basés sur l'IRM et les biopsies ciblées par IRM permettent d'accroître la précision dans les groupes à risque de l'EAU pour prédire les patients qui développeront un cancer de la prostate métastatique après une prostatectomie totale (PT).

Objectifs : Estimer le risque de récurrence métastatique et biochimique (BCR) en intégrant le volume de cancer peu différencié, basé sur l'IRM et les biopsies ciblées avant la PT.

Matériels et méthodes : Cohorte rétrospective de 713 hommes consécutifs ayant bénéficié de biopsies de la prostate ciblées par IRM et d'une PT entre 2009 et 2018 dans notre centre. Les paramètres préopératoires comprenaient le PSA, le stade cT, le volume de la tumeur IRM (TV) basé sur le plus grand diamètre de la lésion, le pourcentage de grade de Gleason 4/5 (%GP4/5), la densité du PSA (PSAD), le volume de GP4/5 (VolGP4/5). Leurs valeurs prédictives pour le risque de récurrence métastatique et la BCR ont été évaluées à l'aide de modèles uni- et multivariés de Fine et Gray ; les performances des modèles ont été comparées à l'aide du Critère d'Information d'Akaike (AIC) et de l'indice C (C-index) de Harrell.

Résultats : Durant un suivi médian de 57 mois, 132/713 patients ont eu une BCR, 48/713 une récurrence métastatique, et la probabilité à 5 ans de développer des métastases était de 5,6 (95%IC, 3,9-7,7). Dans le modèle univarié, PSAD, %GP4/5, TV, VolGP4/5 étaient associés de manière significative à la récurrence métastatique et à la BCR. Le risque de métastases augmentait avec le %GP4/5, avec un subHazard Ratio (SHR) de 13,36 (95%CI, 5.59-31.92) entre 40 et 75%, et 19,57 (95%CI, 7.21-53.09) pour 100% en utilisant le %GP4/5 <40% comme référence. VolGP4/5, traité comme variable catégorielle (<0,5 ; 0,5-1,0 ; 1,01-3,2 ; >3,2 ml), était le paramètre ayant le AIC le plus faible et le C-index le plus élevé pour la récurrence métastatique : C-index=0,82 (95%CI,0,76-0,88) ; de même que pour la BCR : C-index=0,73 (95%CI,0,68-0,78). La classification des groupes à risque de l'EAU a montré un C-index = 0,74 (95%IC, 0,67-0,80) pour la récurrence métastatique et un C-index = 0,67 (95% IC, 0,63-0,72) pour

la BCR. La performance du modèle multivarié incluant %GP4/5 et le TV pour la prédiction du risque de récurrence métastatique était tels que C-index=0,86 (95%CI, 0,79-0,91) ; et pour la BCR, C-index=0,77 (95%CI, 0,72-0,82).

Conclusion : L'estimation préopératoire du volume du cancer peu différencié, basé sur l'IRM et les biopsies ciblées, a montré des performances élevées pour la prédiction des récurrences métastatiques après une prostatectomie totale. Ces résultats pourraient contribuer à une meilleure prise en charge personnalisée des patients.

Introduction

L'évaluation du risque de récurrence du cancer de la prostate (CaP) localisé, avant traitement, est basée sur les groupes à risque de l'EAU : c'est-à-dire le stade T clinique, le taux de PSA et le score de Gleason de la tumeur [1,2]. La plupart des hommes atteints d'un CaP ont peu de chances de développer une récurrence locale ou métastatique après un traitement définitif. Afin d'accroître la précision des groupes de risque de l'EAU pour prédire le risque de développer un cancer de la prostate métastatique, de nouveaux paramètres de classification, tels que la classification en groupe de grade (GG) de Gleason (de 1 à 5) [2-5], les résultats de l'IRM de la prostate, et les biopsies ciblées, sont maintenant disponibles.

L'IRM de la prostate est précise pour l'identification du cancer, le nombre, le volume et la localisation des lésions cliniquement significatives. En outre, les biopsies ciblées (TB) par IRM améliorent le prélèvement de tissus, et en particulier la longueur maximale du cancer (MCCL) et l'évaluation du grade [6-8], par rapport au traditionnel stade cT et grade de Gleason basé sur des biopsies systématisées. L'IRM est désormais recommandée avant la première série de biopsies pour les hommes présentant un taux de PSA élevé. Le volume de la tumeur (TV) et le pourcentage de grade de Gleason 4 ou 5 (%GP4/5) ont été intégrés dans des modèles pour mieux estimer les risques de récurrence métastatique ou locale. Il a donc été démontré que la quantification des grades de Gleason fournit des informations cliniques pertinentes - au-delà des seuls groupes de grade pronostique (GG) - à la fois dans les biopsies et dans les échantillons de prostatectomie totale (PT) [9]. *Rubin et al.* ont montré que les GG 4/5 présentent des similarités génomiques [10]. Sur les pièces finales de PT en anatomopathologie, le %GP4/5 est un prédicteur indépendant de la récurrence du PSA à 5 ans [11] et de la survie sans progression métastatique [12-14]. La même observation a été faite sur les biopsies [15]. Le GG, le MCCL sur les TB et l'identification de la tumeur index à l'IRM ont été corrélés avec le grade et le volume des tumeurs index cliniquement significatives sur l'anatomopathologie finale de la pièce de PT [16,17]. Si le %GP4/5 et le TV sont parmi les plus puissants prédicteurs de la récurrence biochimique

(BCR) sur l'anatomopathologie finale de la pièce de PT, le volume absolu de %GP4/5 (VolGP4/5) (calculé par : volume du cancer x %GP4/5), qui représente le volume de cancer peu différencié, s'est avéré être encore plus fort ^[18–20].

Après plus d'une décennie à l'ère de l'IRM diagnostique et pré biopsiques, les séries de PT avec des mesures préopératoires de TV et de %GP4/5 basées sur l'IRM sont maintenant disponibles avec un suivi à moyen terme. L'objectif de notre étude est d'estimer le risque de récurrence métastatique et de la BCR après la PT associé aux paramètres préopératoires suivants : TV, %GP4/5, MCCL, stade cT, PSA, PSAD et VolGP4/5.

Matériels et Méthodes

Study design and population. Prospectively maintained database of patients treated with RP in a tertiary referral center was retrospectively analyzed. The ethical committee (CNIL number DEC20-123) agreement was obtained and patients' consent were collected. All consecutive 1864 patients from January 2009 to December 2018 included in our database were assessed (Figure 1). Inclusion criteria were non-metastatic, treatment naïve prostate cancers, diagnosed and treated in our center for which pre-biopsy MRI, targeted and systematic Biopsy (TB and SB) were performed in our center. Exclusion criteria were cases with more than 1 year between biopsy and RP, more than a month between MRI and biopsy, and patients who had post biopsy MRI. All other exclusion criteria are listed in Figure 1. Following parameters at diagnosis were collected: Age, PCa family history, PSA, prostate volume and cT stage.

MRI protocol. Mp-MRI were performed using a 1.5 Tesla system with a pelvic phased array coil examination, including T2-weighted and diffusion-weighted imaging and dynamic contrast enhanced sequences and were interpreted by two uro-radiologists with 15 years of experience in prostate MRI reading. Suspicious areas for cancer were scored using PI-RADS V1 or 2 [21,22], and defined by PI-RADS ≥ 3 . MRI performed outside our center were reviewed. Report included number of separate lesions, TV based on largest diameter whatever the sequence and the section plane. Volume of tumor was calculated ($V = \text{largest diameter}^3 \times 0.52$) [22]. MRI was not suspicious for cancer in 74 out of 728 (10%). These cases were not excluded, but tumor size reported as 0mm.

Biopsy Technique. All patients underwent 12-core TRUS guided SB, including 6 lateral and 6 mid lobar cores from the base, middle region and apex of the gland. For cases with suspicious MRI, lesion sampling was performed among the lesion longest axis with 2 TB. In case of lesion belonging to posterior peripheral zone already sampled by SB, TB were omitted and replaced by SB. Software based 3-dimensional TRUS/MRI fusion was used for all lesions $< 10\text{mm}$ or

anteriorly located.

Pathological evaluation. Biopsy evaluation was performed according to EAU guidelines and prognostic GG classification ^[3,23,24] and MCCL (in mm). Cancer extent at biopsy was measured in mm and not in percentage of involvement. Discontinuous tumor foci that were ≥ 2 mm apart were given a composite measurement as the combined lengths of each focus. 18 Gauge needles with a 17mm notch were used for biopsy. In theory MCCL should be ≤ 17 mm. In practice, for 1 case MCCL values was reported to be 20mm due to cores fragmentation. For GG2 cases, semi-continuous estimation of %GP4/5 was performed and reported as follow: 0%[1-4]; 10%[5-19]; 20%[20-29]; 30%[30-39]; 40%[40-49]; 75%[50-95]; 100%[95-100]. For RP specimen evaluation, tissue processing was performed by slicing the organ from base to apex in 4-mm sections placed on whole-mount slides. In anterior part of the gland not sampled by SB, and when no lesion was visible at MRI, in 6 cases RP showed significant anterior cancer, which was not diagnosed at biopsy. GG, periprostatic extension (T3a or T3b), margins status (focal (< 3 mm) vs extended (≥ 3 mm)) and lymph node metastases were reported. Lymph nodes dissection was performed based on Briganti nomogram. Pathological evaluation was made by 2 uropathologists with more than 20 years of experience.

Index tumor definition. Clinically significant tumors (CSPCa) were defined as tumors \geq GG2 and/or MCCL > 6 mm and/or > 3 positives SB and/or visible tumor at MRI positive at TB ^[6]. Out 713 cases, 687 were CSPCa, 26 were non-CSPCa. Out of 687, 535 had a single cancer focus at MRI and/or biopsy which was the index tumor. The remaining 152 cases had multiple tumor foci. Cancer foci were judged as separate foci when distant from 10mm at MRI or separated by at least one sextant with negative biopsy at SB, in all directions. Among these 152 cases with multiple tumor foci, the index tumor was the one with the highest GG. In case of multiple foci with the same GG, index tumor was the largest tumor. In 23 cases more than one cancer foci were $GG \geq 2$, and in these cases index tumor was the one with the highest VolGP4/5. If one of the foci was non visible at MRI, VolGP4/5 was estimated using MCCL. All 16 cases with

GG5 cancers had only one lesion at biopsy.

Follow-up was based on PSA measurement performed at 3, 6 and 12 months after RP, then every 6 months until 3 years, and then annually. BCR was defined by rising PSA below 0.2ng/ml, or PSA > 0,2ng/ml after RP. Imaging was performed if rising PSA or PSA >0,2ng/ml. MRI and Choline PET/CT were used for detection of local recurrence in the prostatic bed and or pelvic nodes or distant metastases. Metastatic recurrence was defined by at least one suspicious node or bone lesion, on MRI or PET/CT. Non metastatic recurrence in case of BCR was defined by either lesion in prostatic bed at imaging, or negative imaging. PET/CT PSMA was not available during the entire study period.

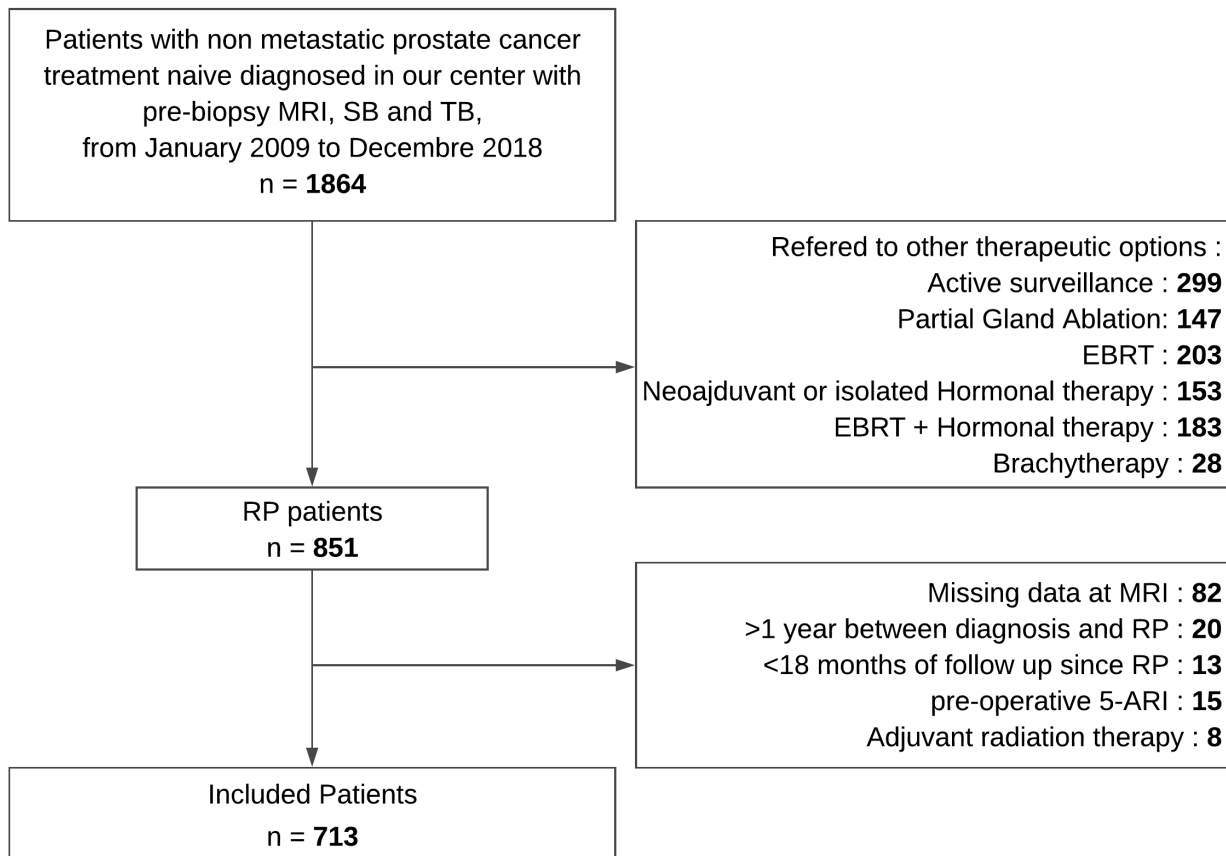
Statistical Analysis. Quantitative variables are expressed as medians (interquartile range (IQR)) and categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The median follow-up time (IQR) was calculated using the reverse Kaplan-Meier method ^[25]. Cumulative incidences of BCR and metastatic recurrence were using Kalbfleisch and Prentice method ^[26] by treating death as competing event. We assessed the values of preoperative parameters as well as established prognostic EAU risk's classification to predict BCR and metastatic recurrence by using univariable Fine-and Gray models ^[27] treating death as competing event. Quantitative preoperative parameters were treated as continuous variables (after applying a log-transformation for PSA density and VolGP4/5 to reduce the skewness) as well as categorical variables according to pre-specified thresholds. The proportional subhazards assumption for each parameter was assessed by examining the Schoenfeld residuals plot ^[28]. Several combinations of preoperative parameters were tested in multivariable Fine-and Gray models. To compare the performance of individual and combination of preoperative parameters, we used the Akaike criteria information (AIC) and the Harrell's C-index adapted to presence of competing risk ^[29]; lower is the AIC, better is the fit of model and greater is the C-index, better the model distinguishes patients who will have a recurrence from those who will not. From Fine-and Gray models, subhazard ratios (SHRs) and theirs 95% confidence intervals

(CIs) associated with preoperative parameters and established prognostic classifications as effect sizes. Statistical testing was performed at the two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software package, release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

From January 2009 to December 2018, 713 patients fulfilled inclusion criteria and were included. Flow chart of study population is shown in Figure 1.

Figure 1: Patient inclusion and exclusion flowchart.



Abbreviations: SB = Standard Biopsy; TB = Targeted Biopsy; EBRT = External beam radiation therapy; RP = Radical prostatectomy; 5-ARI = 5-alpha Reductase inhibitor

Active surveillance, year (number) = 2009 (17), 2010 (21), 2011 (21), 2012 (39), 2013 (25), 2014 (33), 2015 (33), 2016 (37), 2017 (32), 2018 (41)

Clinical characteristics: clinical, biological, MRI and pathological data are shown in Table 1.

Focality of lesions at MRI was one lesion for 69%(493) patients, two or more lesions for 21%(147), and 10%(73) had no lesion. EAU risk groups distribution was low for 176(24.7%), intermediate for 430(60.3%), and high for 107(15%) patients. For all of them, %GP4/5 at biopsy were reported, as the GG. Biopsy were performed within a month after MRI, and the median time between biopsy and RP was 2.3 months (IQR, 1.8 to 3.1).

Pathological results at RP: At final pathology, GG was identical to GG at biopsy in 62.6% of cases, and higher in 31.2%. Positive margins rates was overall 33.2%(237) including 61.2%(145) focal. pT3a and pT3b stages were observed in 29% and 6,7% respectively. Out of 288 patients who had lymph nodes dissection, 2.1%(15) had positive nodes. (Supplementary Table 1)

Recurrence outcomes: During a median follow-up of 57 months (IQR, 32 to 91), 132 of 713 included patients had BCR, and 48 had metastatic recurrence. Median time of recurrence for patients with BCR was 18 months (IQR, 5 to 47). Median time of recurrence for the 48 patients with BCR and metastatic recurrence was 23 months (IQR, 2 to 62). The 5-and 9- year cumulative incidence (95%CI) for BCR were 16.3 (13.4 to 19.3) and 28.6 (23.5 to 33.8) respectively. Same figures for metastatic recurrence were 5.6 (3.9 to 7.7), and 10.2 (7.7 to 14.8) (Supplementary Figure 1). Among the 84 patients with non-metastatic recurrence, 16 had recurrence in the prostatic bed confirmed at imaging, and 68 had no abnormality at imaging. Out of 68, 39 had salvage RT in the prostatic bed and 29 patients had surveillance.

Table 1: Clinical, biological, MRI and biopsy results at baseline

Baseline characteristics	Values
Age, yr	64 (60 to 69)
PCa family history	142 /713 (19.9)
PSA, ng/mL	6.79 (5.30 to 9.80)
Prostate volume, mL	43 (33 to 56)
PSA density, ng/mL/mL	0.16 (0.12 to 0.25)
<i>cT stage</i>	
Tx	2 /713 (0.3)
T1c	450 /713 (63.1)
T2a	210 /713 (29.5)
T2b	21 /713 (2.9)
T2c	21 /713 (2.9)
T3/T4	9 /713 (1.3)
<i>EAU risk groups</i>	
Low	176 /713 (24.7)
Intermediate	430 /713 (60.3)
High	107 /713 (15.0)
<i>Number of Lesion at MRI</i>	
0	73 /713 (10.2)
1	493 /713 (69.1)
≥2	147 /713 (20.6)
<i>MRI lesion location</i>	
MRI index lesion	
PZ vs TZ/AFMS	510 /639 (79.8) vs 129 /639 (20.2)
Posterior vs Anterior	448 /637 (70.3) vs 189 /637 (29.7)
MRI secondary lesion	
PZ vs TZ/AFMS	104 /147 (70.7) vs 43 /147 (29.3)
Posterior vs Anterior	81 /146 (55.5) vs 65 /146 (44.5)
Diameter at MRI, mm	13 (8 - 17)
<i>Grade Group at biopsy:</i>	
GG 1	217 /713 (30.4)
GG 2	292 /713 (41.0)
GG 3	154 /713 (21.2)
GG 4	34 /713 (4.8)
GG 5	16 /713 (2.2)
<i>Percent of Gleason Grade 4 or 5</i>	
0%	296 /713 (41.5)
10%	74 /713 (10.4)
20%	48 /713 (6.7)
30%	42 /713 (5.9)
40%	49 /713 (6.9)
75%	154 /713 (21.6)
100%	50 /713 (7.0)
MCCL, mm	7 (4 to 9)
Volume of grade 4 or 5, ml	0.09 (0.00 to 0.67)
MCCL of grade 4 or 5, mm	0.80 (0.00 to 3.81)

Values are no./total no(%) or median (25th to 75th percentile).

Abbreviations: PCa = prostate cancer, PSA = prostate specific antigen, PZ = peripheral zone, TZ = transition zone, AFMS = anterior fibromuscular stroma, MCCL = maximum cancer core length, RP = radical prostatectomy.

Table 2: Performance of preoperative parameters of interest to predict biological and metastasis recurrence in univariate analysis. Akaike Information Criterion (AIC) and Harrell's C-index (C-index) are reported to compare performance of each parameter: the lower is the AIC, greater is C-index, the stronger is the performance of parameters to predict outcome.

Preoperative parameters	Biological Recurrence				Metastasis Recurrence			
	SHR (95%CI)	p	AIC	C-index (95%CI)	SHR (95%CI)	p	AIC	C-index (95%CI)
EAU risk groups components								
EAU risk groups								
1	1.00 (ref.)	<.0001	1560	0.67 (0.63 to 0.72)	1.00 (ref.)	<.0001	554	0.74 (0.67 to 0.80)
2	3.04 (1.69 to 5.48)				4.05 (1.23 to 13.28)			
3	8.70 (4.67 to 16.19)				16.22 (4.93 to 53.35)			
cT stage								
T1c-T2a	1.00 (ref.)	0.056	1614	0.53 (0.49 to 0.56)	1.00 (ref.)	0.014	584	0.55 (0.49 to 0.60)
T2b	2.10 (1.03 to 4.26)				1.33 (0.32 to 5.38)			
≥T2c	1.64 (0.81 to 3.35)				3.53 (1.50 to 8.27)			
PSA (ng/ml)								
<10	1.00 (ref.)	<.0001	1593	0.61 (0.56 to 0.66)	1.00 (ref.)	0.0002	575	0.65 (0.56 to 0.73)
10-20	1.97 (1.33 to 2.92)				2.69 (1.44 to 4.99)			
>20	4.38 (2.34 to 8.17)				4.94 (1.99 to 12.23)			
Gleason score								
≤6	1.00 (ref.)	<.0001	1566	0.65 (0.61 to 0.70)	1.00 (ref.)	<.0001	562	0.70 (0.63 to 0.76)
7	3.39 (2.01 to 5.70)				5.06 (1.80 to 14.21)			
≥8	9.01 (4.85 to 15.70)				15.62 (4.99 to 48.89)			
Grade groups								
1	1.00 (ref.)	<.0001	1543	0.71 (0.66 to 0.75)	1.00 (ref.)	<.0001	544	0.77 (0.70 to 0.84)
2	2.32 (1.29 to 4.14)				2.08 (0.64 to 6.73)			
3	6.50 (3.69 to 11.45)				10.99 (3.82 to 31.64)			
4-5	9.52 (5.06 to 17.91)				15.49 (4.94 to 48.56)			
PSA Density (ng/mL/mL) Log	2.16 (1.71 to 2.71)	<.0001	1578	0.66 (0.60 to 0.71)	2.12 (1.53 to 2.91)	<.0001	573	0.68 (0.59 to 0.78)
%GP4/5 *								
0 - 20	1.00 (ref.)	<.0001	1522	0.73 (0.69 to 0.77)	1.00 (ref.)	<.0001	533	0.78 (0.72 to 0.84)
30 - 75	5.46 (3.59 to 8.29)				11.93 (4.65 to 30.56)			
100	8.93 (5.24 to 15.19)				21.25 (7.38 to 61.20)			
%GP4/5 *								
0 - 30	1.00 (ref.)	<.0001	1535	0.72 (0.67 to 0.76)	1.00 (ref.)	<.0001	526	0.80 (0.74 to 0.85)
40 - 75	4.49 (3.05 to 6.60)				13.36 (5.59 to 31.92)			
100	6.98 (4.24 to 11.46)				19.57 (7.21 to 53.09)			
MRI Diameter (mm)								
MRI Diameter (mm)	1.05 (1.03 to 1.07)	<.0001	1585	0.68 (0.63 to 0.73)	1.08 (1.05 to 1.11)	<.0001	554	0.78 (0.70 to 0.84)
0-9	1.00 (ref.)	<.0001	1586	0.66 (0.61 to 0.70)	1.00 (ref.)	<.0001	551	0.74(0.68 to 0.81)
10-19	2.15 (1.36 to 3.40)				9.27 (2.20 to 39.06)			
20-25	3.55 (1.96 to 6.42)				19.16 (4.15 to 88.34)			
>25	5.07 (2.80 to 9.18)				32.37 (7.41 to 141.40)			
Biopsy MCCL (mm)								
Biopsy MCCL (mm)	1.19 (1.13 to 1.25)	<.0001	1566	0.69 (0.64 to 0.74)	1.27 (1.18 to 1.37)	<.0001	554	0.76 (0.68 to 0.83)
<6	1.00 (ref.)	<.0001	1578	0.66 (0.62 to 0.71)	1.00 (ref.)	<.0001	564	0.72 (0.65 to 0.79)
6-8	2.31 (1.45 to 3.68)				3.23 (1.33 to 7.84)			
9	4.00 (2.56 to 6.24)				6.94 (3.06 to 15.71)			
Volume of grade 4 or 5 (ml) Log								
Volume of grade 4 or 5 (ml)	1.02 (1.01 to 1.04)	0.013	1610	0.74 (0.68 to 0.79)	1.03 (1.01 to 1.05)	0.0001	581	0.83 (0.76 to 0.89)
<0.5	1.00 (ref.)	<.0001	1528	0.73 (0.68 to 0.78)	1.00 (ref.)	<.0001	524	0.82 (0.76 to 0.88)
0.5-1.0	3.34 (1.96 to 5.68)				4.17 (1.47 to 11.77)			
1.01-3.2	4.59 (2.93 to 7.20)				10.40 (4.86 to 22.23)			
>3.2	8.79 (5.49 to 14.06)				19.64 (9.32 to 41.37)			
MCCL of grade 4 or 5 (mm)								
MCCL of grade 4 or 5 (mm)	1.22 (1.17 to 1.28)	<.0001	1529	0.73 (0.68 to 0.78)	1.29 (1.21 to 1.36)	<.0001	532	0.82 (0.75 to 0.88)
<6	1.00 (ref.)	<.0001	1556	0.66 (0.61 to 0.71)	1.00 (ref.)	<.0001	554	
6-8	3.32 (2.18 to 5.03)				4.49 (2.29 to 8.79)			0.72 (0.64 to 0.80)
9	6.51 (4.06 to 10.44)				8.85 (4.32 to 18.09)			

*As a non-continuous variable, %GP4/5 threshold groups were tested and compared.

Abbreviations: AIC= Akaike Information Criterion; 95%CI= 95% confidence interval; SHR=subhazard ratio; %GP4/5=Percent of Gleason pattern 4 or 5; MCCL=Maximum Cancer Core Length;

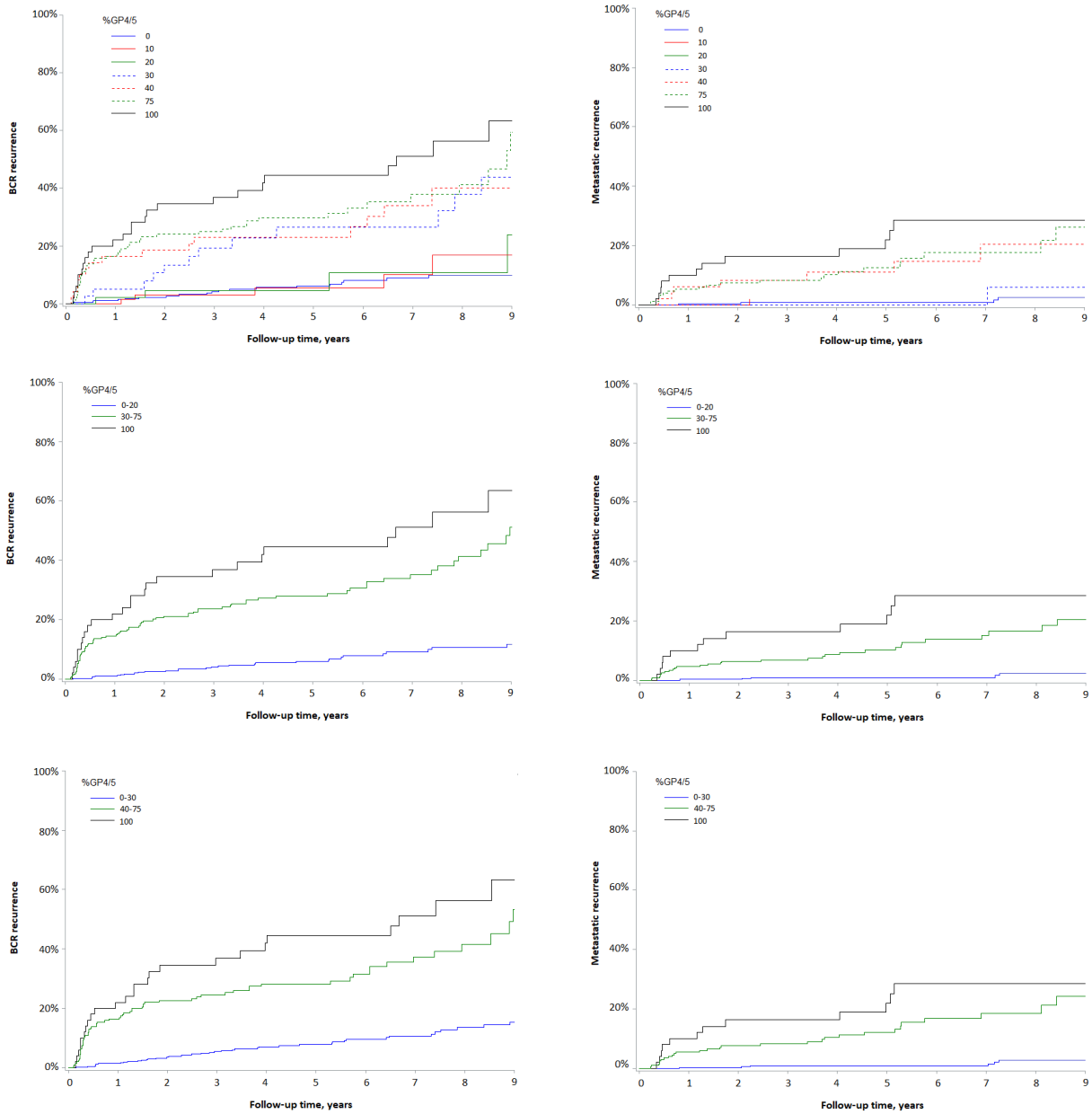
Performance of preoperative parameters in univariate analyses: PSAD, %GP4/5, MRI diameter, MCCL, VolGP4/5, and MCCLGP4/5 were significantly associated with BCR and metastatic recurrence (Table 2).

As a non-continuous variable, different %GP4/5 threshold were tested and according to AIC and Harrell's C-index criteria, and the best prediction was obtained with 3-level classifications as <30% vs. 30 to 75% and 100% for BCR and <40%, 40 to 75% and 100% for metastatic recurrence (Supplementary Table 2). Cumulative incidence curves for %GP4/5 to different threshold values are shown in Figure 2a. Metastatic risk of recurrence increased with %GP4/5 with an SHR of 13.36 (95%CI, 5.59 to 31.92) for 40 to 75%, and an SHR of 19.57 (95%CI, 7.21 to 53.09) for 100% by comparison to <40% group. BCR also increased with %GP4/5 with an SHR of 5.46 (95%CI, 3.59 to 8.29) for 30 to 75% and SHR of 8.93 (95%CI, 5.24 to 15.19) for 100% by comparison to <30% group. (Table 2)

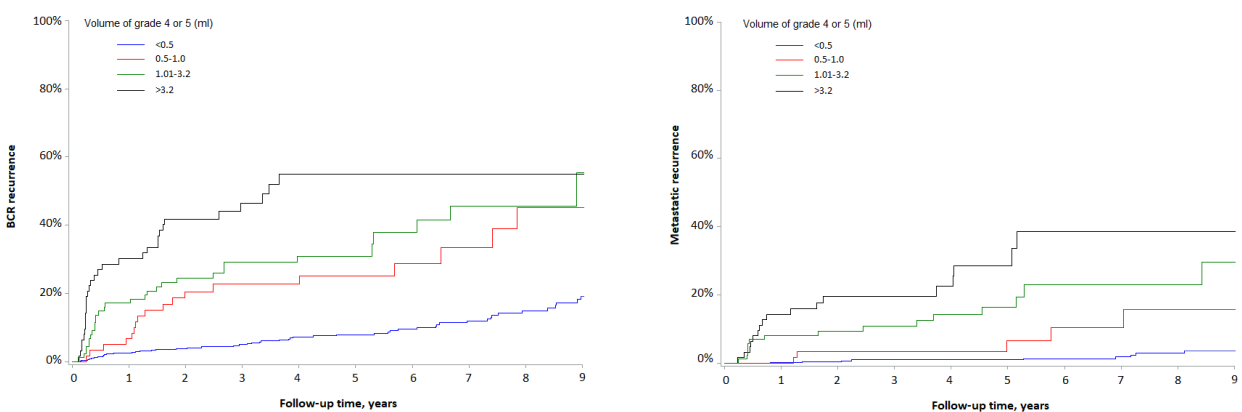
VolGP4/5 classified as 4-level categorical variables (0.5, 0.5 to 1.0, 1.01 to 3.2, >3.2 ml) was the preoperative parameter with the greater model performance in term of lowest AIC and C-index values (Table 2) for both BCR and metastatic recurrence. Using VolGP4/5 <0.5 as reference, VolGP4/5 between 0.5-1.0ml was associated with SHR=3.34 (95%CI, 1.96 to 5.68) in BCR, and SHR=4.17 (95%CI, 1.47 to 11.77) in metastatic recurrence. When VolGP4/5 was >3.2ml, SHR=8.79 (95%CI, 5.49 to 14.06) in BCR, and 19.64 (95%CI, 9.32 to 41.37) in metastatic recurrence. The C-index was 0.73 (95%CI, 0.68 to 0.78) for BCR and 0.82 (95%CI, 0.76 to 0.88) for metastatic recurrence. Cumulative incidence curves for 4-level VolGP4/5 variable are shown in Figure 2b. By comparison to VolGP4/5, EAU risk groups had lower prediction performance for BCR, (C-index=0.67; 95%CI, 0.63 to 0.72) as well as for metastatic recurrence (C-index=0.74; 95%CI, 0.67 to 0.80).

Figure 2: Cumulative incidence of BCR and Metastatic recurrence according to %GP4/5 (A) and VolGP4/5 (B) thresholds values. All P-values for comparisons <0.0001 (Gray's test). Abbreviations: %GP4/5=Percent of Gleason pattern 4 or 5; VolGP4/5=Volume of Gleason pattern 4 or 5.

A)



B)



Performance of preoperative parameters in multivariate analyses: Table 3 shows to different combination of relevant parameters and %GP4/5 to predict recurrence risk. Each multivariable model including PSAD as predictor showed that PSAD was not an independent predictor of metastatic recurrence. Regarding AIC and C-index, the best compromise for prediction accuracy was found with multivariable model including %GP4/5 and MCCL for both BCR (C-index, 0.77; 95%CI, 0.73 to 0.82) and metastatic recurrence (C-index, 0.85; 95%CI, 0.78 to 0.91). Combinations of %GP4/5 and MCCL and of %GP4/5 and MRI diameter were used to provide 5-year metastatic recurrence risk prediction charts by using contour plots (Figure 3). 5-year BCR risk prediction charts by using contour plots is shown in Supplementary Figure 2.

Table 3: Performance of different combination of preoperative parameters of interest to predict biological and metastasis recurrence. Several multivariable models are tested including PASD or not (as continuous variable after log-transformation), a tumor size variable (either Diameter or MCCL including as continuous variable after log-transformation for MCCL), %GP4/5 variables (using the best threshold value found in univariate analysis).

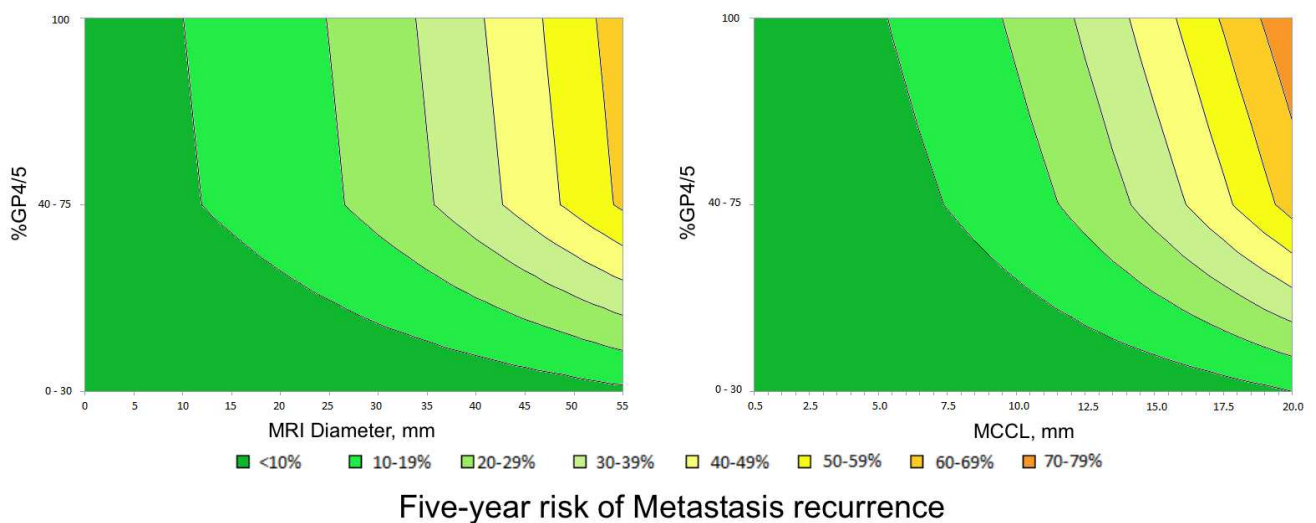
Akaike Information Criterion (AIC) and Harrell's C-index (C-index) are reported in order to compare model' performances: the lower is the AIC, greater is C-index, the stronger is the performance of parameters to predict outcome.

		Variable	SHR (95%CI)	p	AIC	C-index (95%CI)
Biological recurrence	Model 1	%GP4/5		<.0001	1512	0.77 (0.72 to 0.82)
		0 - 20	1.00 (ref.)	--		
		30 - 75	5.03 (3.31 to 7.63)	<.0001		
		100	7.11 (4.08 to 12.37)	<.0001		
		Diameter (mm)	1.03 (1.01 to 1.05)	0.003		
	Model 2	%GP4/5		<.0001	1505	0.78 (0.73 to 0.82)
		0 - 20	1.00 (ref.)	--		
		30 - 75	4.66 (3.05 to 7.10)	<.0001		
		100	6.02 (3.34 to 10.85)	<.0001		
		Diameter (mm)	1.02 (1.00 to 1.05)	0.031		
		PSA Density (ng/mL/mL) Log	1.45 (1.11 to 1.89)	0.006		
	Model 3	%GP4/5		<.0001	1500	0.77 (0.73 to 0.82)
		0 - 20	1.00 (ref.)	--		
		30 - 75	4.39 (2.88 to 6.69)	<.0001		
100		7.01 (4.87 to 11.79)	<.0001			
MCCL (mm)		1.14 (1.08 to 1.20)	<.0001			
Model 4	%GP4/5		<.0001	1493	0.78 (0.74 to 0.83)	
	0 - 20	1.00 (ref.)	--			
	30 - 75	4.05 (2.64 to 6.19)	<.0001			
	100	5.83 (3.34 to 10.18)	<.0001			
	MCCL (mm)	1.12 (1.06 to 1.19)	<.0001			
	PSA Density (ng/mL/mL) Log	1.46 (1.12 to 1.89)	0.004			

Metastasis Recurrence	Model 5	%GP4/5		<.0001	512	0.86 (0.79 to 0.91)
		0 - 30	1.00 (ref.)	--		
		40 - 75	11.10 (4.64 to 26.56)	<.0001		
		100	12.20 (4.16 to 35.72)	<.0001		
		Diameter (mm)	1.05 (1.02 to 1.08)	<.0001		
	Model 6	%GP4/5		<.0001	513	0.86 (0.80 to 0.92)
		0 - 30	1.00 (ref.)	--		
		40 - 75	10.68 (4.44 to 25.62)	<.0001		
		100	11.42 (3.80 to 34.32)	<.0001		
		Diameter (mm)	1.05 (1.02 to 1.08)	0.0004		
		PSA Density (ng/mL/mL) Log	1.18 (0.81 to 1.71)	0.37		
	Model 7	%GP4/5		<.0001	511	0.85 (0.78 to 0.91)
		0 - 30	1.00 (ref.)	--		
		40 - 75	9.70 (4.08 to 23.06)	<.0001		
		100	14.02 (5.22 to 37.63)	<.0001		
		MCCL (mm)	1.20 (1.10 to 1.30)	<.0001		
	Model 8	%GP4/5		<.0001	512	0.85 (0.79 to 0.92)
		0 - 30	1.00 (ref.)	--		
		40 - 75	9.06 (3.78 to 21.66)	<.0001		
		100	12.63 (4.59 to 34.74)	<.0001		
		MCCL (mm)	1.19 (1.09 to 1.29)	<.0001		
		PSA Density (ng/mL/mL) Log	1.29 (0.92 to 1.80)	0.13		

Abbreviations: AIC= Akaike Information Criterion; 95%CI= 95% confidence interval; SHR=subhazard ratio; %GP4/5=Percent of Gleason pattern 4 or 5; MCCL=Maximum Cancer Core Length;

Figure 3: Five-year Risk of Metastatic recurrence estimated by Combination of %GP4/5 with MCCL or MRI diameters. Combinations of %GP4/5 and MCCL and of %GP4/5 and MRI diameter were used to provide 5-year metastatic recurrence risk prediction charts by using contour plots.



Discussion

Le but de l'étude était d'évaluer la performance du volume de cancer peu différencié (%GP4/5), basé sur le TV et le volume absolu du %GP4/5 (VolGP4/5) comme meilleurs prédicteurs du développement d'un cancer métastatique de la prostate après une prostatectomie totale (PT). En utilisant des modèles multivariés de Fine-et Gray, la performance du modèle incluant le %GP4/5 et le diamètre de l'IRM a montré un C-index=0,86 (95%CI, 0,79-0,91) pour prédire le risque de récurrence métastatique.

Ces nouveaux paramètres basés sur l'IRM et les biopsies ciblées, qui sont maintenant accessibles, ont ajouté de la précision à la classification des groupes à risque de l'EAU, avec notamment un C-index=0,74 (95%CI, 0,67-0,80) pour la récurrence métastatique. Le diamètre à l'IRM était >0mm pour 90% des cas, et le %GP4/5 a été obtenu à partir d'au moins 2 carottes ciblées prélevant le centre de la lésion. Cependant, sur l'anatomopathologie finale, le GG était supérieur au GG des biopsies dans 31,2 % des cas, ce qui entraîne une sous-estimation de ce %GP4/5 préopératoire et donc de l'estimation du risque. Plus de 60 % des tumeurs index ont été bien échantillonnées et près de 69 % des tumeurs n'ont pas été sous-estimées.

Des performances comparables du modèle incluant le %GP4/5 et le MCCL - à la place du diamètre IRM - ont été retrouvées. Cependant, ce résultat doit être interprété avec prudence. En effet, le MCCL est basé sur une seule biopsie trans-rectale qui a été réalisée avec un axe antéro-postérieur et une longueur qui ne peut pas dépasser 17 mm (encoche de l'aiguille), ce qui peut donc ne pas refléter le plus grand diamètre de la lésion tumorale qui a été ciblée. Ainsi, certaines lésions ont leur plus grand diamètre observé dans une direction cranio-caudale ou transversale. Inversement, le plus grand diamètre de la tumeur - et le TV calculé - est mesuré à partir de la section 3D de l'IRM qui montre le plus grand diamètre quels que soient la séquence, la direction ou le plan de coupe. Cependant, le MCCL peut constituer une mesure

valable en cas de voie de biopsie différente, par exemple trans-périnéale, et doit être évalué dans ce contexte.

La BCR a également été mieux estimée. Les performances du modèle multivarié incluant le %GP4/5 et le diamètre IRM pour prédire le risque de BCR ont été évaluées avec un C-index=0,77 (95%CI, 0,72-0,82). La classification des groupes de risque de l'EAU a montré un C-index=0,67 (95%CI, 0,63-0,72) pour la BCR.

Nos résultats remettent en question la classification traditionnelle des groupes de risque de l'EAU. Ils soulignent les limites du stade clinique T au toucher rectal qui n'est pas applicable pour le tiers des cancers situés antérieurement, du PSA qui n'est pas assez précis pour le volume de la tumeur. Seule la nouvelle classification GG de pronostique a montré une meilleure estimation des risques de récurrence métastatique ou locale, à la fois dans les biopsies et dans les échantillons de prostatectomie totale ^[9]. Le nombre ou le pourcentage de biopsies systématisées positives n'ont pas été testés dans nos modèles puisque le TV était disponible. Cependant, cela pourrait ajouter une valeur supplémentaire à la prédiction. Le nombre de biopsies ciblées a été décrit comme sans importance ^[30]. Le VoIGP4/5 traité comme une variable catégorielle : <0,5 ; 0,5 à 1,0 ; 1,01 à 3,2 ; >3,2 ml nécessiterait d'être validé. Cependant, ces seuils ont été dérivés et déduits des travaux de *McNeal et al.* ^[18] qui ont trouvé une forte corrélation entre le volume du cancer, le pourcentage de GP4/5 et les métastases ganglionnaires au moment de la PT : vingt-deux des 38 patients ayant plus de 3,2 cc de cancer GP4/5 avaient des ganglions positifs, contre un seul des 171 patients ayant moins de 3,2 cc de cancer GP4/5. Nous avons également testé plusieurs modèles avec différents intervalles du %GP4/5 et avons constaté que les intervalles entre 40 et 75 %, et 100 %, en utilisant le grade <40 % comme référence, avaient les meilleures performances pour l'évaluation du risque de récurrence métastatique. Ces modèles doivent être validés par des études complémentaires.

Limites de l'étude : Premièrement, l'étude était rétrospective, unicentrique, mais l'indication des traitements et l'acquisition des paramètres de l'étude n'ont pas changé pendant la période d'étude. La reproductibilité des données dans des centres non experts en imagerie IRM doit être évaluée. En raison de l'apparition rare et généralement tardive de métastases - incidence cumulée sur 5 ans de 5,6 % (3,9 à 7,7) - issues d'un cancer de la prostate initialement localisé, des cohortes de patients plus importantes et un suivi plus long - >10-15 ans - peuvent être nécessaires pour observer un nombre suffisant d'événements et améliorer leur estimation du risque.

Deuxièmement, il se peut que notre série ne reflète pas l'ensemble des tumeurs du spectre indiquées pour un traitement curatif. Au cours de la période d'étude, 176 (25 %) des cas inclus faisaient partie du groupe à faible risque selon l'EAU et 299 ont été exclus parce qu'ils ont été pris en charge par surveillance active (lésion non visible à l'IRM, et GG = 1-2). Toutefois, cette sous-représentation du groupe à faible risque de l'EAU reflète les lignes directrices actuelles. En outre, 147 patients présentant une tumeur visible à l'IRM et aux GG = 1-2 ont été orientés vers une thérapie focale HIFU en tant que traitement expérimental. Le risque de métastases dans notre série de Thérapie Focale est < 1% avec un suivi médian de 3 ans (résultats non publiés). Les patients traités par radiothérapie n'ont pas été inclus car près de la moitié d'entre eux ont suivi un traitement combiné de privation hormonale, pendant une durée de 1 à 3 ans, ce qui peut modifier le risque de récurrence métastatique. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les traitements chirurgicaux et les radiothérapies dans une étude utilisant les stadifications basées sur l'IRM ^[31].

Troisièmement, le TV basé sur le plus grand diamètre de la lésion significative à l'IRM est corrélé mais sous-estimé avec le volume de la lésion à la PT ^[32,33]. Aucune formule validée n'est cependant disponible pour corriger cette sous-estimation.

Quatrièmement, l'estimation du taux de récurrence métastatique peut être améliorée par un suivi plus long et l'utilisation de la TEP/TDM PSMA qui n'était pas disponible pendant toute la période d'étude. L'incidence cumulée de la BCR et de la récurrence métastatique dans la figure 2a montraient que la présence de métastases se produit encore après 5 ans. Ainsi, seuls 48 des 132 patients atteints de BCR présentaient une récurrence métastatique à l'imagerie. Parmi les 84 patients BCR restants, 16 présentaient une récurrence dans le lit prostatique confirmée à l'imagerie et 68 ne présentaient aucune anomalie à l'imagerie, restant donc à risque de récurrence métastatique, en cas de suivi plus long ou avec l'utilisation de la TEP/TDM PSMA. Dans l'étude de *Wibmer et al.* [31], les patients présentant une lésion visible à l'IRM (c'est-à-dire PI-RADS ≥ 4) avaient près de 20 % de chances de développer des métastases et 10 % de probabilité de décès par cancer. La survie spécifique au cancer n'a pas été prise en compte dans notre étude en raison d'un suivi plus court. Ainsi, 4 décès dus au CaP ont été observés pendant la période d'étude. Les caractéristiques d'imagerie du cancer de la prostate au-delà du plus grand diamètre de l'IRM et du TV, telles que la propagation extra-prostatique de la tumeur, n'ont pas été utilisées ici, alors qu'elles améliorent la précision globale du pronostic de la récurrence métastatique [31].

Conclusion

Les résultats de l'IRM préopératoire et des biopsies ciblées ont montré leur grande performance pour prédire le risque de récurrence métastatique après une prostatectomie totale. Ces résultats pourraient contribuer à une meilleure prise en charge personnalisée des patients.

Références

- [1] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer 1998;280:6.
- [2] EAU 2020 Guidelines 2020.
- [3] Epstein JI, Egevad L, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:9.
- [4] Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *European Urology Focus* 2017;3:487–97. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.10.010>.
- [5] Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* 2017;120:E87–95. <https://doi.org/10.1111/bju.13903>.
- [6] 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: *ROLE OF MRI BEFORE INITIAL BIOPSY*. *BJU International* 2011;108:E171–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x>.
- [7] Hayashi N, Urashima M, Kuruma H, Arai Y, Kuwao S, Iwamura M, et al. The maximum tumour length in biopsy cores as a predictor of outcome after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;0:070915222359005-??? <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07189.x>.
- [8] Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2019;76:284–303. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043>.
- [9] Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *European Urology* 2016;69:592–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.029>.
- [10] Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer. *European Urology* 2016;69:557–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.040>.
- [11] Choy B, Pearce SM, Anderson BB, Shalhav AL, Zagaja G, Eggener SE, et al. Prognostic Significance of Percentage and Architectural Types of Contemporary Gleason Pattern 4 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy: The American Journal of Surgical Pathology 2016;40:1400–6. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000691>.
- [12] Berney DM, Beltran L, Sandu H, Soosay G, Møller H, Scardino P, et al. The percentage of high-grade prostatic adenocarcinoma in prostate biopsies significantly improves on

- Grade Groups in the prediction of prostate cancer death. *Histopathology* 2019;75:589–97. <https://doi.org/10.1111/his.13888>.
- [13] Cheng L, Davidson DD, Lin H, Koch MO. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer* 2007;110:1967–72. <https://doi.org/10.1002/cncr.23004>.
- [14] Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlé R, et al. The Combined Percentage of Gleason Patterns 4 and 5 Is the Best Predictor of Cancer Progression After Radical Prostatectomy. *JCO* 2005;23:2911–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.018>.
- [15] Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *Journal of Urology* 2016;196:405–11. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.120>.
- [16] Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al. Direct comparison of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) results with final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/ultrasonography-fusion biopsy. *BJU Int* 2016;118:213–20. <https://doi.org/10.1111/bju.13461>.
- [17] Simopoulos DN, Sisk AE, Priester A, Felker ER, Kwan L, Delfin MK, et al. Cancer core length from targeted biopsy: an index of prostate cancer volume and pathological stage. *BJU Int* 2019;124:275–81. <https://doi.org/10.1111/bju.14691>.
- [18] McNeal JE, Villers AA, Redwine EA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate 1990;66:9.
- [19] Villers A, Rubin MA. Re: Prognostic Significance of Percentage and Architectural Types of Contemporary Gleason Pattern 4 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *European Urology* 2017;71:301. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.017>.
- [20] Ito Y, Udo K, Vertosick EA, Sjöberg DD, Vickers AJ, Al-Ahmadie HA, et al. Clinical Usefulness of Prostate and Tumor Volume Related Parameters following Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2019;201:535–40. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.09.060>.
- [21] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746–57. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.
- [22] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology* 2016;69:16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>.
- [23] Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:15.
- [24] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjöberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology* 2016;69:428–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>.

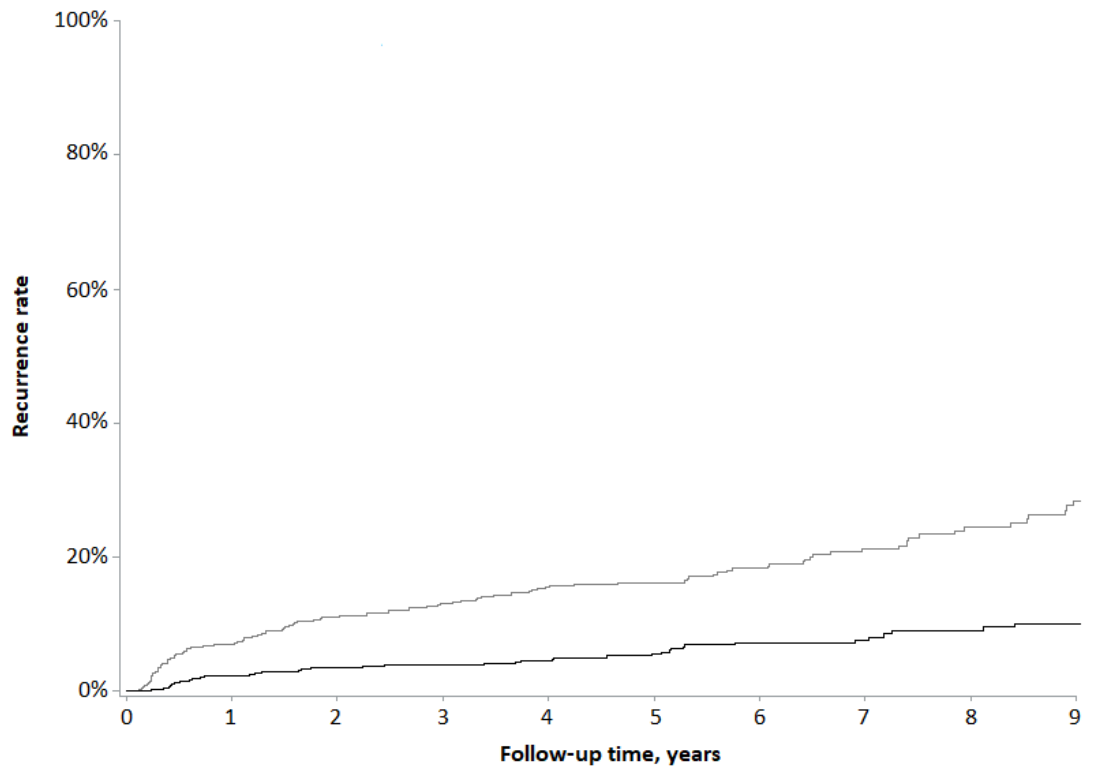
- [25] Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:343–6. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-X](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-X).
- [26] Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The Analysis of Failure Times in the Presence of Competing Risks. *Biometrics* 1978;34:541. <https://doi.org/10.2307/2530374>.
- [27] Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94:496–509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>.
- [28] Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239–41. <https://doi.org/10.1093/biomet/69.1.239>.
- [29] Wolbers M, Koller MT, Wittteman JCM, Steyerberg EW. Prognostic Models With Competing Risks: Methods and Application to Coronary Risk Prediction. *Epidemiology* 2009;20:555–61. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a39056>.
- [30] Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *European Urology* 2020;78:138–42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.023>.
- [31] Wibmer AG, Chaim J, Lakhman Y, Lefkowitz R, Nincevic J, Nikolovski I, et al. Oncologic Outcomes after Localized Prostate Cancer Treatment: Associations with Pretreatment Prostate Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal of Urology* 2020. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001474>.
- [32] Matsugasumi T, Baco E, Palmer S, Aron M, Sato Y, Fukuda N, et al. Prostate Cancer Volume Estimation by Combining Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy Proven Cancer Core Length: Correlation with Cancer Volume. *Journal of Urology* 2015;194:957–65. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.04.075>.
- [33] Pooli A, Johnson DC, Shirk J, Markovic D, Sadun TY, Sisk AEJR, et al. Predicting Pathologic Tumor Size in Prostate Cancer Based on Multiparametric Prostate MRI and Preoperative Findings. *Journal of Urology* 2020. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001389>.

Suppléments

Supplementary Table 1: Pathological results at Radical prostatectomy and comparison with biopsy to ensure sampling quality.

Pathological results	No./total No (%)
<i>Upgrading Gleason grade at RP, compared to biopsy</i>	
-3	2 (0.3)
-2	4 (0.6)
-1	38 (5.3)
0	446 (62.6)
+1	191 (26.8)
+2	28 (3.9)
+3	3 (0.4)
+4	1 (0.1)
<i>pT stage</i>	
pTx	2 (0.3)
pT2a	66 (9.3)
pT2b	19 (2.6)
pT2c	319 (45.8)
pT2x	44 (6.3)
pT3a	207 (29.0)
pT3b	48 (6.7)
<i>pN stage</i>	
N0	273 (38.6)
N1	15 (2.1)
Nx	419 (59.3)
<i>pR stage</i>	
R0	466 (66.1)
R1	239 (33.9)

Supplementary Figure 1: Cumulative incidence of BCR and metastatic recurrence in overall study sample (N=713)



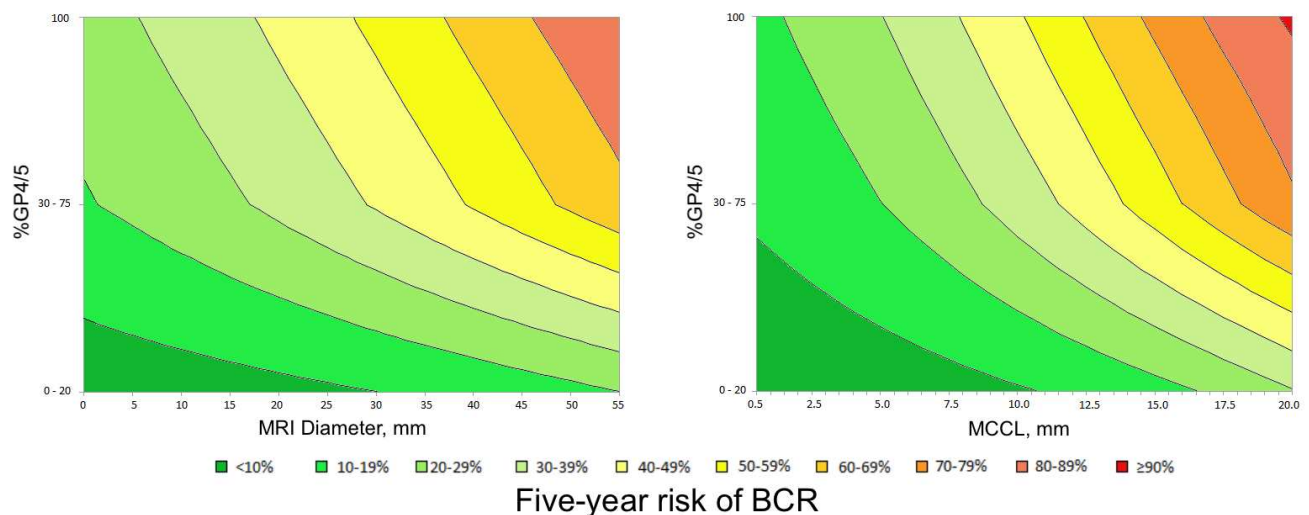
— BCR										
Number at risk	713	633	536	453	372	300	238	179	129	86
Death (competing risk)	0	3	7	12	15	17	21	23	27	29
— Metastatic										
Number at risk	713	666	581	497	416	333	265	210	154	108
Death (competing risk)	0	3	7	14	17	19	23	25	30	32

Supplementary Table 2: Performance of %GP4/5 to predict biological and metastasis recurrence in univariate analysis. Because of non-continuous variable, %GP4/5 threshold groups were tested and compared. Akaike Information Criterion (AIC) and Harrell's C-index (C-index) are reported to compare performance of each threshold: the lower is the AIC, greater is C-index, the stronger is the performance to predict outcome. Both for Biologic Recurrence than Metastasis Recurrence, the best combination of AIC and C-index was chosen to be used in curves and multivariate models.

%GP4/5	Biological Recurrence				Metastasis Recurrence			
	SHR (95%CI)	p	AIC	C-index (95%CI)	SHR (95%CI)	p	AIC	C-index (95%CI)
%GP4/5								
0	1.00 (ref.)	<.0001	1528	0.74 (0.69 to 0.78)	1.00 (ref.)	<.0001	533	0.80 (0.75 to 0.86)
10	1.10 (0.42 to 2.91)				1.22 (0.13 to 10.91)			
20	1.32 (0.46 to 3.78)				0.00 (NA)			
30	4.53 (2.27 to 8.90)				1.79 (0.20 to 15.64)			
40	5.11 (2.60 to 10.03)				12.00 (3.52 to 49.84)			
75	6.41 (3.85 to 10.66)				14.07 (4.89 to 40.44)			
100	9.40 (5.25 to 16.83)				19.80 (6.29 to 62.27)			
%GP4/5								
0 - 20	1.00 (ref.)	<.0001	1521	0.73 (0.69 to 0.77)	1.00 (ref.)	<.0001	534	0.78 (0.72 to 0.84)
30 - 75	5.46 (3.59 to 8.29)				11.93 (4.65 to 30.56)			
100	8.93 (5.24 to 15.19)				21.25 (7.38 to 61.20)			
%GP4/5								
0 - 30	1.00 (ref.)	<.0001	1535	0.72 (0.67 to 0.76)	1.00 (ref.)	<.0001	526	0.80 (0.74 to 0.85)
40 - 75	4.49 (3.05 to 6.60)				13.36 (5.59 to 31.92)			
100	6.98 (4.24 to 11.46)				19.57 (7.21 to 53.09)			
%GP4/5								
0 - 20	1.00 (ref.)	<.0001	1524	0.72 (0.68 to 0.75)	1.00 (ref.)	<.0001	534	0.75 (0.70 to 0.79)
30 - 100	6.03 (4.03 to 9.02)				13.61 (5.40 to 34.25)			
%GP4/5								
0 - 30	1.00 (ref.)	<.0001	1536	0.71 (0.66 to 0.75)	1.00 (ref.)	<.0001	525	0.78 (0.73 to 0.82)
40 - 100	4.98 (3.46 to 7.16)				14.73 (6.29 to 34.49)			

Abbreviations: AIC= Akaike Information Criterion; 95%CI= 95% confidence interval; SHR=subhazard ratio; %GP4/5=Percent of Gleason pattern 4 or 5

Supplementary Figure 2: Five-year Risk BCR recurrence estimated by Combination of %GP4/5 with MCCL or MRI diameters. Combinations of %GP4/5 and MCCL and of %GP4/5 and MRI diameter were used to provide 5-year metastatic recurrence risk prediction charts by using contour plots



AUTEUR : Nom : BOMMELAERE

Prénom : Thomas

Date de soutenance : **25 Mars 2021**

Titre de la thèse : **IRM préopératoire et biopsies ciblées : amélioration de l'évaluation du risque de récurrence métastatique pour le cancer de la prostate localisé.**

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : **Onco-Urologie**

DES + spécialité : **Urologie**

Mots-clés : **Cancer de Prostate, Risque de récurrence, Gleason, Pourcentage de grade 4/5, IRM, Volume tumoral, Biopsies ciblées**

Contexte : Évaluer si de nouveaux paramètres basés sur l'IRM et les biopsies ciblées par IRM permettent d'accroître la précision dans les groupes à risque de l'EAU pour prédire les patients qui développeront un cancer de la prostate métastatique après une prostatectomie totale (PT).

Objectifs : Estimer le risque de récurrence métastatique et biochimique (BCR) en intégrant le volume de cancer peu différencié, basé sur l'IRM et les biopsies ciblées avant la PT.

Matériels et méthodes : Cohorte rétrospective de 713 hommes consécutifs ayant bénéficié de biopsies de la prostate ciblées par IRM et d'une PT entre 2009 et 2018 dans notre centre. Les paramètres préopératoires comprenaient le PSA, le stade cT, le volume de la tumeur IRM (TV) basé sur le plus grand diamètre de la lésion, le pourcentage de grade de Gleason 4/5 (%GP4/5), la densité du PSA (PSAD), le volume de GP4/5 (VolGP4/5). Leurs valeurs prédictives pour le risque de récurrence métastatique et la BCR ont été évaluées à l'aide de modèles uni- et multivariés de Fine et Gray ; les performances des modèles ont été comparées à l'aide du Critère d'Information d'Akaike (AIC) et de l'indice C (C-index) de Harrell.

Résultats : Durant un suivi médian de 57 mois, 132/713 patients ont eu une BCR, 48/713 une récurrence métastatique, et la probabilité à 5 ans de développer des métastases était de 5,6 (95%IC, 3,9-7,7). Dans le modèle univarié, PSAD, %GP4/5, TV, VolGP4/5 étaient associés de manière significative à la récurrence métastatique et à la BCR. Le risque de métastases augmentait avec le %GP4/5, avec un subHazard Ratio (SHR) de 13,36 (95%CI, 5.59-31.92) entre 40 et 75%, et 19,57 (95%CI, 7.21-53.09) pour 100% en utilisant le %GP4/5 <40% comme référence. VolGP4/5, traité comme variable catégorielle (<0,5 ; 0,5-1,0 ; 1,01-3,2 ; >3,2 ml), était le paramètre ayant le AIC le plus faible et le C-index le plus élevé pour la récurrence métastatique : C-index=0,82 (95%CI,0,76-0,88) ; de même que pour la BCR : C-index=0,73 (95%CI,0,68-0,78). La classification des groupes à risque de l'EAU a montré un C-index = 0,74 (95%IC, 0,67-0,80) pour la récurrence métastatique et un C-index = 0,67 (95% IC, 0,63-0,72) pour la BCR. La performance du modèle multivarié incluant %GP4/5 et le TV pour la prédiction du risque de récurrence métastatique était tels que C-index=0,86 (95%CI, 0,79-0,91) ; et pour la BCR, C-index=0,77 (95%CI, 0,72-0,82).

Conclusion : L'estimation préopératoire du volume du cancer peu différencié, basé sur l'IRM et les biopsies ciblées, a montré des performances élevées pour la prédiction des récurrences métastatiques après une prostatectomie totale. Ces résultats pourraient contribuer à une meilleure prise en charge personnalisée des patients.

Composition du Jury :

Président : Pr. A. VILLERS

Assesseurs : Pr. P. PUECH, Pr. X. LEROY, Dr T. PIECHAUD

Directeur de thèse : Dr J. OLIVIER