

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Identification de biomarqueurs cliniques, d'imagerie et histologiques
à risque d'extension extracapsulaire du cancer prostatique (pT3)**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 2 juin à 18h
au Pôle Recherche **par Sounil DINNOO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Docteur Louis COTTEN

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

**Travail du Service d'imagerie génito-urinaire de l'hôpital Claude
Huriez (CHRU de Lille)**

Abréviations :

- BD: biopsies dirigées
- BS: biopsies systématiques
- CaP : cancer de la prostate
- DCE : Dynamic Contrast Enhanced Imaging
- DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine
- EEC : extension extra-capsulaire
- HIFU : ultrasons focalisés de haute intensité
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- ISUP: International Society of Urological Pathology
- PSA : prostatic specific antigen
- PI-RADS : Prostate Imaging Reporting and Data System
- RPB: remaniements post biopsies
- SFMA: stroma fibromusculaire antérieur
- TR : toucher rectal
- ZP: Zone périphérique
- ZT: zone de transition

Table des matières

Présentation de l'article	5
Identification de biomarqueurs cliniques, d'imagerie et histologiques à risque d'extension extracapsulaire du cancer prostatique (pT3) : étude rétrospective au sein du CHRU de Lille.....	7
Introduction.....	7
Matériel et méthode.....	10
<i>Patients</i>	10
<i>Revue d'images</i>	13
<i>Statistiques</i>	13
Résultats	14
<i>Clinicobiologiques</i>	14
<i>IRM et EEC</i>	15
<i>Biopsies et EEC</i>	16
<i>Analyse des prostatectomies totales</i>	17
<i>Seuils</i>	22
<i>Analyse multivariée</i>	24
Discussion	25
CONCLUSION	27

Présentation de l'article

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur dans les pays occidentaux : il est le deuxième cancer le plus fréquent et la 6ème cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. La plupart des patients présentant un cancer prostatique sont touchés par une maladie confinée à la glande, pour laquelle une chirurgie peut être curative. Pourtant, une grande proportion des hommes qui subissent une prostatectomie radicale sont atteints d'une maladie localement avancée avec une extension extracapsulaire de la lésion. Dans ce groupe, les patients présentent plus fréquemment des marges chirurgicales positives et une récurrence biochimique, ce qui a pour conséquence un moindre contrôle de la maladie et la nécessité de thérapies complémentaires [2]. Les approches chirurgicales varient selon l'extension locale du CaP, notamment dans le choix d'une technique de préservation nerveuse ou d'une excision des paquets vasculo-nerveux. Il est important pour les chirurgiens de pouvoir prédire de façon fiable la localisation et l'extension du cancer en préchirurgical, afin d'appliquer la stratégie chirurgicale la plus adaptée à chaque patient.

L'évaluation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) suscite actuellement de plus en plus d'intérêt pour la prise en charge du CaP et notamment dans sa capacité à détecter le CaP et à localiser une EEC. Il est rapporté que l'IRM présente une faible sensibilité et une spécificité élevée dans la détection de l'EEC [3].

Les signes classiques d'EEC du cancer prostatiques en IRM sont:

- Déformation régulière ou irrégulière de la capsule ;
- comblement de l'angle rectoprostatique ;
- asymétrie ou envahissement des pédicules vasculonerveux ;
- envahissement direct de la graisse périprostatique.

Notre article traite de manière rétrospective, sur la détection de l'EEC du CaP à partir des biomarqueurs préopératoires cliniques, biologiques, IRM et histologiques (biopsies).

1.

Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. juin 2012;61(6):1079-92.

2.

Jayachandran J, Bañez LL, Levy DE, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, et al. Risk stratification for biochemical recurrence in men with positive surgical margins or extracapsular disease after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. J Urol. mai 2008;179(5):1791-6; discussion 1796.

3.

de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. août 2016;70(2):233-45.

Identification de biomarqueurs cliniques, d'imagerie et histologiques à risque d'extension extracapsulaire du cancer prostatique (pT3) : étude rétrospective au sein du CHRU de Lille

Introduction

L'extension extracapsulaire (EEC) est un facteur pronostique majeur dans la prise en charge du cancer prostatique. Elle est plus à risque de maladie métastatique, de marges chirurgicales positives et de récurrence locale ou biologique. (1)

Le stade pT3 (envahissement extracapsulaire ou atteinte des vésicules séminales) est présent sur 40 à 50% des pièces de prostatectomies totales chez des patients présentant une maladie localisée. (2)

Elle a longtemps été synonyme de maladie incurable et de prise en charge palliative.

Les techniques modernes de chirurgie robotisée, traitement focaux (HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité) et de radiothérapie ont permis d'améliorer le pronostic des patients présentant une EEC. (3)

Une EEC- (extension extracapsulaire absente) permet une chirurgie moins agressive, comme des chirurgies de préservation des bandelettes vasculonerveuses. (4)

Sa détection préthérapeutique nécessite une prise en charge chirurgicale plus radicale afin de s'affranchir de marges positives. (5)

Il importe donc de savoir si les patients sont atteints d'EEC afin d'adapter le geste thérapeutique et d'optimiser leur pronostic (risque de récurrence et survie).

Le toucher rectal (TR) et le PSA (prostatic specific antigen) sont les outils du dépistage du cancer mais ceux-ci restent de performance insuffisante pour détecter l'EEC (6, 7) d'autant plus que le nombre de tumeurs non palpables au TR est devenu largement majoritaire. (8)

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) permet de détecter l'EEC du cancer mais le manque de standardisation des signes fait qu'il existe une grande variabilité inter observateurs. (9)

L'EEC est mentionnée dans le PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting and Data System) depuis 2015, celui-ci permet de standardiser et simplifier le compte rendu d'IRM et la terminologie mais celui-ci n'indique pas les signes d'EEC. (6)

Toutefois la littérature rapporte des signes IRM compatibles avec une EEC+ comme: le bombement capsulaire, le contact capsulaire > 15 mm, le comblement de l'angle rectoprostatique, l'irrégularité capsulaire ou l'envahissement de la graisse périprostatique. (1)

L'IRM permet donc d'étudier le risque d'EEC avant les biopsies prostatiques et de guider ces biopsies vers la lésion significative. (10)(11) L'IRM avant les biopsies est effectuée dans notre service depuis 2007.

Certaines études ont prouvé que certains critères histologiques des biopsies pouvaient orienter vers une EEC comme le nombre de carottes atteintes, la longueur tumorale sur les carottes et le pourcentage d'atteinte de ces carottes.(12)

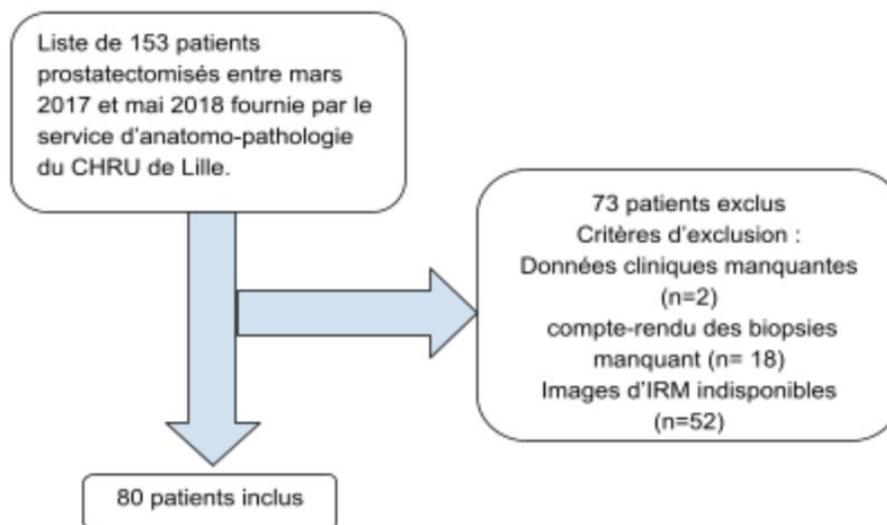
L'EEC étendue ou un volume tumoral important contre-indiquent parfois les traitements focaux, ces techniques nécessitent donc une très bonne évaluation préthérapeutique en IRM afin de traiter la totalité de la lésion. (13)(14)

Les dernières études ont permis d'établir des relations statistiques et des nomogrammes afin de dépister les patients présentant des risque d'EEC et permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique. (15)(16)

Au vu de l'évolution de l'imagerie IRM et de l'essor du PI-RADS, notre objectif était d'identifier de nouveaux biomarqueurs d'imagerie et d'anatomopathologie préthérapeutiques qui orienteraient vers une extension extracapsulaire ou aux vésicules séminales du cancer prostatique. (pT3)

Matériel et méthode

Patients



Les critères d'inclusion étaient la disponibilité des résultats du TR, du dosage de PSA , des images DICOM, des compte-rendu anatomopathologiques de biopsies et de la prostatectomie.

Les patients ayant bénéficié d'une IRM prostatique ou des biopsies prostatiques au sein d'un autre établissement ont été exclus car les examens IRM étaient indisponibles pour relecture et les comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies étaient parfois manquants.

Les données de PSA et du TR ont été recueillies à partir des courriers de consultation d'urologie ou des comptes-rendus du laboratoire de biologie du CHRU de Lille.

Pour chaque patient, nous avons recueilli des données clinicobiologiques, d'IRM, de biopsies et de prostatectomie totale présentées dans le tableau ci-dessous.

Clinicobiologiques	Âge
	PSA
	TR (suspicion d'EEC)
	cT (stade clinique TNM)
IRM	Date
	Densité de PSA
	Taille et volume prostatique
	Modifications post-biopsies
	Score PI-RADS maximal
	Nombre de lésions PI-RADS 4 et 5
Lésion dominante	Zone, latéralité, position antéropostérieure
	Taille
	Longueur de contact capsulaire
	Score Likert de suspicion d'EEC
Biopsies	Date
Biopsies systématiques (BS)	

distinguant lobe droit et gauche	Nombre de biopsies total
	Nombre de biopsies positives
	Longueur tumorale maximale sur les biopsies pathologiques
	Pourcentage maximal de longueur tumorale sur les biopsies pathologiques
	Scores Gleason et ISUP (International Society of Urological Pathology, score histologique basé sur le Gleason)
Biopsies dirigées (BD)	Localisation et mêmes informations que les BS
	Différence ISUP BS et ISUP BD
Prostatectomies	Date de chirurgie
	Score Gleason et ISUP
	Différence ISUP PT et ISUP BD
Lésion dominante	Zone, latéralité, étage, position antéropostérieure
	L'EEC présente ou absente ainsi que la localisation si positive
	Marges chirurgicales positives ou négatives ainsi

	que leurs localisations si présentes
	Stade pT du pTNM

La variable déterminante de notre étude était l'extension extracapsulaire positive ou négative sur les données anatomopathologiques de prostatectomie totale.

Revue d'images

Concernant chaque patient, les images DICOM ont été relues afin de mesurer le volume et les longueurs prostatiques sur les séquences sagittale et axiale T2, la longueur maximale de la lésion principale ainsi que la longueur de contact capsulaire sur les séquences où la lésion était la mieux visible. (T2 ou diffusion B2000 ou perfusion DCE). Cette relecture a été effectuée par un radiologue junior avec connaissances des résultats anatomopathologiques

Statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les données clinicobiologiques, de l'IRM, des biopsies et des prostatectomies ont été comparées entre les patients qui ont une extension extracapsulaire et ceux qui n'en n'ont pas par le test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour

les variables qualitatives et par le test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

Dans le but de construire un modèle parcimonieux des facteurs prédictifs d'extension extracapsulaire à partir des paramètres clinicobiologiques et d'IRM significatifs en analyse univariée, la colinéarité entre les paramètres a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF). Deux paramètres avaient un $VIF > 2$, nous avons choisi d'introduire dans le modèle multivarié, la variable ayant le moins de données manquantes. Une sélection automatique pas à pas a été appliquée au modèle de régression logistique multivarié afin d'obtenir un modèle parcimonieux des facteurs prédictifs d'une extension extracapsulaire. Dans un second temps, l'ISUP maximal des biopsies a été introduit comme variable candidate supplémentaire au modèle multivarié avant sélection automatique.

Pour les variables quantitatives significativement associées à l'extension extracapsulaire, la recherche du seuil optimal a été réalisée par la méthode de la courbe ROC en maximisant l'indice de Youden.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

Parmi les 80 patients, 35 patients (44%) présentaient une EEC+ et 45 (56%) d'entre eux étaient EEC- .

Clinicobiologiques

Délai entre IRM et chirurgie

Le délai moyen était de 113 ± 93 jours [min 26; max 743].

Délai entre biopsies et chirurgie

Le délai moyen était de 108±66 jours [min 26; max 446].

Toucher rectal (cT) et EEC

Parmi le groupe EEC-, 38 patients présentaient un cT1 (84,4%) et 7 patients avaient un cT2. Concernant le groupe EEC+, 22 patients étaient cT1 (63%) et 13 présentaient un stade cT2. Le test de X2 retrouve une différence significative entre les deux groupes ($p= 0,027$). Aucun patient ne présentait formellement d'EEC au TR.

IRM et EEC

Volume et EEC

Le volume prostatique médian de la série était de 41,5 cm³ [32,6; 48,4]. Pour le groupe EEC-, la médiane de 44,1 cm³ [35,8; 51,1] (min 14,8; max 144,7). Concernant le groupe EEC+, la médiane est de 37,2cm³ [29,6; 46] (min 16,5; max 139,5).

Le test de Wilcoxon retrouve une différence entre les deux groupes ($p= 0,003$)

PI-RADS

Dans le groupe EEC-, le PI-RADS médian était de 4 [4;5]. Dans le groupe EEC+, le PI-RADS médian était de de 5 [4;5]. (le test de Wilcoxon retrouvait une différence significative, $p= 0,003$)

Taille des lésions principales

Dans la série, la longueur médiane des lésions principales en IRM était de 13 mm [7;15]. Dans le groupe EEC-, la médiane de 12 mm [10; 18] ; (min 5; max 45). Dans le groupe EEC+, la médiane de 17 mm [13; 22], (min 7 ; max 40) Le test de Wilcoxon retrouve une différence significative entre les deux groupes ($p= 0,007$)

Longueur de contact capsulaire de la lésion principale et EEC

La longueur médiane du contact capsulaire était de 11 mm [7;15].

Dans le groupe EEC -, la médiane est de 9 mm [6; 12], (min 1; max 20)

Dans le groupe EEC+, la médiane de 15 mm [13;22], (min 7; max 30).

Le test de Wilcoxon est significatif entre les deux groupes d'EEC ($p= 0,007$)

Niveau de suspicion subjectif d'EEC (Likert EEC)

Dans la série, le Likert EEC médian était de 1 (1;3). Dans le groupe EEC-, le Likert EEC médian était de 1 (1;1). Dans le groupe EEC+, le Likert EEC médian était de 1 (1;4).

Le test de Wilcoxon retrouve une différence significative entre les groupes. ($p=0,004$)

Biopsies et EEC

Longueur tumorale maximale sur les carottes pour chaque patient

Dans la série, la longueur d'atteinte moyenne des biopsies était de $7,7\pm 3,7$ mm. Dans le groupe EEC-, la longueur moyenne d'atteinte était de $6,5\pm 3,1$ mm [1;12] (min 1; max 12). Dans le groupe EEC+, la moyenne était de $9,3\pm 4$ mm [1; 17] (min 1; max 17). Le test de Student met en évidence une différence significative entre les deux groupes. ($p < 0,001$).

Pourcentage maximal de longueur d'atteinte sur chaque carotte pathologique (%)

Dans notre série, le % moyen d'atteinte était de $60\pm 26\%$. Dans le groupe EEC-, le % moyen était de $53\pm 25\%$ [min 8; max 100]. Dans le groupe EEC+, le % moyen était de $69\pm 25\%$ [min 8; max 100]. Le test de Student met en évidence une différence entre les deux groupes ($p= 0,007$).

ISUP des biopsies (ISUP b)

Dans notre série, l'ISUP b médian de 2 [2;3] Le groupe EEC- présente un ISUP b médian de 2 [1;2] (min 1; max 4). Le groupe EEC+ présente un ISUP b médian de 2 [2;3] (min 1; max 5). Le test de Wilcoxon met en évidence une différence entre les deux groupes d'EEC (p= 0,001).

Nombre total de biopsies positives par patient (N biopsies +)

La médiane du nombre total de biopsies positives par patient était de 4 [3;7].

Dans le groupe EEC-, la médiane était de 3 (IQR: 2;5) (min 1; max 11). Dans le groupe EEC+, la médiane était de 5 [3;8] (min 1; max 11). Le test de Wilcoxon retrouve une différence entre les deux groupes d'EEC (p= 0,012)

Analyse des prostatectomies totales

Marges chirurgicales

Les marges chirurgicales étaient négatives chez 56 patients (70%) et positives chez 24 patients (30%). Dans le groupe EEC-, les marges étaient indemnes chez 37 patients (82%) et atteintes chez 8 patients (18%). Dans le groupe EEC+, les marges étaient négatives chez 19 patients (54%) et positives chez 16 patients (46%). La comparaison des groupes par le test de X2 est significativement différente (p= 0,007)

ISUP des pièces de prostatectomies totales (ISUP pt)

L'ISUP pt médian de la série était de 2 [2; 3]. Dans le groupe EEC-, l'ISUP pt médian était de 2 [2;2] (min 1; max 4). Dans le groupe EEC+, l'ISUP pt médian était de 3 [2;3]

(min 1; max 5) Le test de Wilcoxon retrouve une différence entre les deux groupes d'EEC (p= 0,003)

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau suivant:

	Série	EEC-	EEC+	p
Effectif	80	45	35	
Clinique				
Âge moyen (années)	64,3±5,3 (min 47; max 78)	64,2±5,8 (min 52; max 78)	64,4±4,7 (min 47; max 73)	=0,85
PSA médian (ng/ml)	6 [5;7,6] (min1,1; max45)	5,9 [5; 7,7] (min 1,1;max 45)	6 [5; 7,5] (min 1,4; 15,2)	=0,87
Densité de PSA médiane (ng/ml/ml)	0,1 [0,1;0,2] (min 0; max 0,7)	0,1 [0,1;0,2] (min 0; max 0,7)	0,1 [0,1;0,2] (min 0; max 0,6)	=0,13
cT				
cT1	60	38 (84.4%)	22 (62.9%)	=0.027
cT2	20	7 (15.6%)	13 (37.1%)	
cT3/cT4	0	0	0	
IRM				
Volume médian(cm3)	41,5 [32,6;48,4]	44,1 [35,8; 29,6]	37,2[29,6; 46]	=0,003

	(min15; max145)	(min 15;max145)	(min17; max140)	
Remaniements post biopsies				
RPB-	58 (65%)	34 (75,6%)	24 (68,6%)	= 0,49
RPB+	22 (35%)	11 (24,4%)	11 (31,4%)	
PI-RADS				
Médiane	4[4;5] (min 1; max5)	4[4;5] (min 1; max5)	5[4;5] (min 1; max5)	
1	4 (5%)	1 (1,25%)	3 (3,75%)	= 0,003
2	1 (1,25%)	0	1 (1,25%)	
3	8 (10%)	1 (1,25%)	7 (8,75%)	
4	29 (36,3%)	9 (11,25%)	17 (21,25%)	
5	38 (47,5%)	23 (28,75%)	10 (12,5%)	
Localisation				
ZP	61 (80,3%)	34 (81%)	27 (79,4%)	= 0,87
Autres zones	15 (19,7%)	8 (19%)	7 (20,6%)	
PI-RADS 1	4	3	1	

Droite	30 (39,5%)	18 (42,9%)	12 (35,3%)	= 0,69
Gauche	29 (38,2%)	16 (38,1%)	13 (38,2%)	
Bilatéral	17 (22,4%)	8 (19%)	9 (26,3%)	
Antérieure	20 (26,3%)	10 (23,8%)	10 (29,4%)	= 0,83
Postérieure	41 (53,9%)	23 (54,8%)	18 (52,9%)	
Antérieure et postérieure	15 (19,7%)	9 (21,4%)	6 (17,6%)	
Nombre de lésions PI-RADS 4 et 5 par patients				
0	12 (15%)	9 (20%)	3 (8,6%)	= 0,3
1	22 (28%)	21 (46,7%)	21 (60%)	
2-3	25 (32%)	14 (33,3%)	11 (31,4%)	
Taille médiane de la lésion principale (mm)	13 [10; 20] (min 5; max45)	12 [10;18] (min 5; max45)	17[13;22] (min 7; max 40)	=0,007
Longueur médiane de contact capsulaire de la lésion principale	11 [7;15] (min 1; max 30)	9 [6;12] (min 1; max 20)	15 [10,5;17] (min 6; max 30)	= 0,007

(mm)				
Likert EEC médian	1 (1;3) (min 1; max 5)	1 (1;1) (min 1; max 5)	1 (1;3) (min 1; max 5)	= 0,004
Biopsies				
Moyenne de longueur tumorale maximale sur les carottes (mm)	7,7±3,7 (min 1; max 17)	6,5±3,1 (min 1; max 12)	9,3±4 (min 1; max 17)	< 0,001
Moyenne de pourcentage maximal de longueur tumorale sur chaque biopsie pathologique	60±26,4 (min 8; max 100)	53±25,4 (min 8; max 100)	69±25,3 (min 8; max 100)	=0,007
ISUP b médian	2 [2;3] (min 1; max 5)	2 [1;2] (min 1; max 4)	2 [2;3] (min 1; max 5)	=0,001
Nombre médian de biopsies positives par patient	4 [3;7] (min 1; max 11)	3 [2;5] (min 1; max 11)	5 [3; 8] (min 1; max 11)	= 0,012
Prostatectomies				
Marges				

Négatives	56	37	8	0,007
Positives	24	19	16	
ISUP pt médian	2 [2;3] (min 1; max 5)	2 [2;2] (min 1; max4)	3 [2;3] (min 1; max 5)	0,003

Seuils

Des seuils à risque d'EEC ont été recherchés sur les données significativement différentes entre les deux groupes.

En IRM, les lésions mises en évidence chez des patients présentant un volume prostatique $\leq 46,3$ cm³ sont à risque d'EEC avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 47%. Classifier une lésion PI-RADS 5 présente un risque d'EEC avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 69%. Les tumeurs mesurées ≥ 16 mm sont à risque d'EEC avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 70%. La longueur de contact capsulaire ≥ 12 mm présente un risque d'EEC avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 73%.

Concernant les biopsies, l'ISUP ≥ 3 était à risque d'EEC avec une spécificité de 87% et une sensibilité de 45%.

Ces seuils sont représentés dans le tableau ci dessous:

Valeur	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Volume prostatique en IRM	$\leq 46,3 \text{ cm}^3$	0,83	0,47	0,55	0,78
PI-RADS	= 5	0,66	0,69	0,62	0,72
Longueur de la lésion en IRM	$\geq 16 \text{ mm}$	0,65	0,7	0,65	0,71
Longueur de contact capsulaire en IRM	$\geq 12 \text{ mm}$	0,71	0,73	0,71	0,73
Score Likert de risque d'EEC en IRM	≥ 3	0,49	0,82	0,68	0,67
Longueur d'atteinte maximale sur les biopsies pathologiques	$\geq 7 \text{ mm}$	0,8	0,56	0,58	0,78
Pourcentage de longueur d'atteinte sur les biopsies	$\geq 66\%$	0,71	0,7	0,65	0,76
ISUP des biopsies	≥ 3	0,45	0,87	0,73	0,67
Nombre de biopsies positives	≥ 5	0,6	0,67	0,58	0,68

VPP: valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

Analyse multivariée

Analyse incluant les données clinicobiologiques et IRM

Le modèle analysait les données suivantes: cT, volume prostatique, PI-RADS, taille de la lésion et Likert EEC. La seule variable significativement liée à l'EEC était le PI-RADS ($p=0,02$) (PI-RADS 5 vs PI-RADS ≤ 3 OR= 5,75 [1,044; 31,7], ce résultat signifie qu'un patient classé PI-RADS 5 a 5,75 fois plus de risque d'être EEC+ qu'un patient PI-RADS ≤ 3). Le grade PI-RADS 4 n'était pas significativement différent des grades PI-RADS ≤ 3 (OR: 1,57 [0,27; 9,13]).

Analyse incluant les données clinicobiologiques, IRM et des biopsies

Le modèle analysait les données clinicobiologiques et IRM précédentes ainsi que l'ISUP des biopsies. La seule variable significativement liée à l'EEC était l'ISUP b (OR= 2,43 [1,33; 4,44]). Ce résultat signifie que lorsque l'ISUP augmente de 1, le risque d'EEC est multiplié par 2,43.

Analyse des PI-RADS 1 et 2

Un patient PI-RADS1 présentait une foyer ISUP2 de 1mm et un patient présentait un foyer ISUP1 de 3mm.

La petite taille des ces lésions est probablement la cause des faux négatifs.

Pour les deux autres patients PI-RADS1 , il s'agissait de foyers tumoraux ISUP2 proches de 10 mm.

Concernant le seul patient PI-RADS 2 de l'étude, il s'agissait d'un rehaussement d'allure inflammatoire de l'ensemble d'un lobe prostatique.

Analyse du cas pT3 et IRM PI-RADS 1 (faux-négatif)

L'étude a mis en évidence un cas de tumeur localement avancé (pT3b) classé PI-RADS1, le PSA était de 5,56 ng/ml, le toucher rectal négatif et les BS sont revenues largement positives avec trois carottes positives à droite (longueur tumorale maximale de 2mm et ISUP4) et une à gauche (longueur tumorale maximale de 10mm et ISUP2). La relecture de l'imagerie révèle un véritable faux-négatif.

PI-RADS significatif (3 à 5) et BS négatives

7 patients ont eu des BS négatives(9%). Parmi ceux-ci, 5 présentaient des foyers tumoraux au sein du SFMA et 2 présentaient des foyers en ZT antérieure, tous ces foyers étaient détectés en IRM et ont été ciblés lors des BD.

Discussion

Le contexte actuel nécessite une évaluation préthérapeutique des plus précises et la précision de l'EEC sur l'IRM permet d'adapter la prise en charge chirurgicale.

Cette précision est parfois insuffisante en raison d'une grande variabilité inter observateurs.

Contrairement à l'étude de Merder et al. (12), nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence une relation au sein de notre série de l'âge, du PSA et de la densité du PSA avec l'EEC.

Comme l'étude de Merder et al. (12), la palpation d'un nodule ou d'une induration au toucher rectal était corrélée à l'EEC+ (p= 0,027).

La lecture des courriers de consultation ne retrouvait pas formellement d'atteinte extracapsulaire ou aux vésicules séminales (cT3) lors des TR.

Nos résultats les plus significatifs étaient l'ISUP des biopsies et la longueur de contact entre la tumeur et la capsule, comme dans l'étude de Bakir et al. (17) et Kim et al. (9).

Le seuil de contact capsulaire de notre étude (12 mm) paraît surestimer l'EEC en comparaison à la littérature où un seuil de 15 mm est plus fréquemment retrouvé comme dans les études de Bakir et al. (17) et Mehralivand et al. (1)

Comme dans l'étude de Merder et al. (12), nous avons mis en évidence une relation entre l'EEC et le nombre de biopsies positives par patient, la longueur tumorale sur les carottes pathologiques ainsi que le pourcentage de longueur d'atteinte sur les carottes pathologiques.

Contrairement à Merder et al. (12), nous avons mis en évidence une différence significative entre les deux groupes concernant les volumes prostatiques. Les volumes prostatiques les plus faibles de notre étude seraient plus à risque d'EEC+ avec un effet-seuil $\leq 46,3$ cm³.

Nous avons mis en évidence un lien entre taille tumorale en IRM et EEC. Cette information est retrouvée dans l'étude de Wang et al.(18), .

La littérature rapporte notamment dans les études de Gaunay et al.(19) (où le PI-RADS était significativement lié à l'EEC ($p=0,009$) et de Sahin et al. (20) qui met en évidence un lien entre les constatations IRM et pathologiques d'EEC ($p < 0,05$). Nous l'avons également retrouvé dans notre étude.

L'étude de Park et al. (21), a mis en évidence une bonne performance diagnostique du Likert EEC avec une sensibilité de l'ordre de 68 à 72% pour l'EEC histologique, le Likert EEC était significativement lié à l'EEC dans notre série.

L'étude de Wibmer et al. (22) mettait en évidence un lien entre phénotype EEC et des génotypes agressifs. Nous avons également prouvé un lien entre l'EEC et le grade histologique ISUP des biopsies et des prostatectomies.

Manceau et al. (23) avaient mis en évidence relation entre l'EEC en IRM et les marges ($p < 0,001$), notre série présente également un lien statistique entre l'EEC et les marges chirurgicales positives.

Les limites de notre étude sont le faible effectif de patients inclus ($n=80$), la rétrospectivité ainsi que la mono-centricité (CHRU de Lille).

Les perspectives de notre étude seraient de confirmer ces biomarqueurs par une étude avec un plus grand effectif de patients, multicentrique ou une étude prospective.

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un lien entre l'EEC et certaines données cliniques (le stade cT), des données IRM (PI-RADS) et des données pathologiques des biopsies (ISUP). Il faudrait inclure ces données ainsi que les seuils mis en évidence en pratique clinique afin d'adapter la stratégie chirurgicale des patients présentant un cancer prostatique notamment la décision de préservation de bandelettes vasculonerveuses et de curage ganglionnaire. Une validation par étude de plus grande envergure semble nécessaire.

1.

Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, Smith C, Bloom J, Czarniecki M, et al. A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. *Radiology*. 22 janv 2019;290(3):709-19.

2.

Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Hörtl W, Mottet N, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract*. avr 2003;57(3):187-94.

3.

Soulié M, Salomon L. Résultats oncologiques de la chirurgie du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. nov 2015;25(15):1010-27.

4.

Kumar A, Patel VR, Panaiyadiyan S, Seetharam Bhat KR, Moschovas MC, Nayak B. Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Current perspectives. *Asian Journal of Urology*. janv 2021;8(1):2-13.

5.

Sakamoto N, Kagawa Y, Tanaka S, Iguchi A, Hasegawa Y, Koga H, et al. Location of Extraprostatic Extension and Positive Surgical Margin in Radical Prostatectomy Specimens. *The Japanese Journal of Urology*. 2004;95(1):42-9.

6.

Franiel T, Röthke M. [PI-RADS 2.0 for Prostate MRI]. *Radiologe*. août 2017;57(8):665-78.

7.

Novak V, Vesely S, Luksanová H, Prusa R, Capoun O, Fiala V, et al. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC Urology*. 7 sept 2020;20(1):144.

8.

Omri N, Alex S, Jacob B, Ofer N. The additive value of mpMRI on prostate cancer detection: Comparison between patients with and without a suspicious digital rectal examination (DRE). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [Internet].; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107814392030675X>

9.

Park KJ, Kim M, Kim JK. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. *Radiology*. 5 mai 2020;296(1):87-95.

10.

Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019;(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012663.pub2/full>

11.

Lc B, Hu A, R F, A E-SB, R G, Rs K, et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technology Assessment* [Internet]. 24 juill 2018 [cité 19 févr 2021];22(39). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta22390#/abstract>

12.

Merder E, Arıman A, Altunrende F. A Modified Partin Table to Better Predict Extracapsular Extension in Clinically Localized Prostate Cancer. *Urol J*. 6 févr 2021;6477.

13.

Soulié M, Salomon L. Résultats oncologiques de la chirurgie du cancer de la prostate. Progrès en Urologie. nov 2015;25(15):1010-27.

14.

von Hardenberg J, Westhoff N, Baumunk D, Hausmann D, Martini T, Marx A, et al. Prostate cancer treatment by the latest focal HIFU device with MRI/TRUS-fusion control biopsies: A prospective evaluation. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 1 sept 2018;36(9):401.e1-401.e9.

15.

Shukla-Dave A, Hricak H, Akin O, Yu C, Zakian KL, Udo K, et al. Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. BJU International. 2012;109(9):1315-22.

16.

Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR, et al. Evaluating Localized Prostate Cancer and Identifying Candidates for Focal Therapy. Urology. 1 déc 2008;72(6):S12-24.

17.

Bakir B, Onay A, Vural M, Armutlu A, Yıldız SÖ, Esen T. Can Extraprostatic Extension Be Predicted by Tumor-Capsule Contact Length in Prostate Cancer? Relationship With International Society of Urological Pathology Grade Groups. American Journal of Roentgenology. 31 oct 2019;214(3):588-96.

18.

Wang L, Akin O, Mazaheri Y, Ishill NM, Kuroiwa K, Zhang J, et al. Are histopathological features of prostate cancer lesions associated with identification of extracapsular extension on magnetic resonance imaging? BJU Int. nov 2010;106(9):1303-8.

19.

Gaunay GS, Patel V, Shah P, Moreira D, Rastinehad AR, Ben-Levi E, et al. Multi-parametric MRI of the prostate: Factors predicting extracapsular extension at the time of radical prostatectomy. Asian J Urol. janv 2017;4(1):31-6.

- 20.
- Sahin M, Kizilay F, Guler E, Sarsik B, Harman M, Kalemci S, et al. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging before Radical Prostatectomy: Can IT Predict Histopathology? Urol J. 4 oct 2020;
- 21.
- Park KJ, Kim M, Kim JK. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. Radiology. 5 mai 2020;296(1):87-95.
- 22.
- Wibmer AG, Robertson NL, Hricak H, Zheng J, Capanu M, Stone S, et al. Extracapsular extension on MRI indicates a more aggressive cell cycle progression genotype of prostate cancer. Abdom Radiol. 1 août 2019;44(8):2864-73.
- 23.
- Manceau C, Beauval J-B, Lesourd M, Almeras C, Aziza R, Gautier J-R, et al. MRI Characteristics Accurately Predict Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. J Clin Med. 26 nov 2020;9(12).

AUTEUR : Nom : DINNOO

Prénom : Sounil

Date de soutenance : Mercredi 2 juin 2021 18h

Titre de la thèse : identifications de biomarqueurs cliniques, d'imagerie et histologiques à risque d'extension extracapsulaire du cancer prostatique (pT3)

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : radiologie

DES : radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : extension extracapsulaire, cancer prostatique, imagerie par résonance magnétique, biopsie, prostatectomie

Résumé :

Introduction :

L'extension extraprostatique (EEP) est un facteur pronostique majeur dans la prise en charge du cancer prostatique. L'IRM permet de détecter l'EEP du cancer mais le manque de standardisation des signes fait qu'il existe une grande variabilité inter observateurs. Notre objectif était de rechercher dans notre série si certains paramètres récents de l'imagerie ou certains éléments rapportés dans la littérature (longueur de contact capsulaire de la lésion, grand axe de la lésion) pouvaient mieux caractériser l'extension extraprostatique que les signes classiques de celle-ci.

Matériel et méthode

80 patients ont été inclus parmi 153 d'entre eux qui avaient bénéficié d'une prostatectomie au sein du CHRU de Lille. Nous avons recueilli rétrospectivement des données cliniques (TR, PSA etc.), IRM (taille lésionnelle, contact capsulaire etc.), biopsiques (longueur et % de longueur tumorale sur chaque carotte pathologique, ISUP etc.) et anatomopathologiques (marges, ISUP etc.)

Résultats

Parmi les 80 patients, 35 patients (44%) présentaient une EEP+ et 45 d'entre eux étaient EEP- (56%). Il y avait une différence significative entre les groupes d'EEP concernant le toucher rectal ($p=0,0027$), la taille lésionnelle en IRM ($p=0.007$), la longueur de contact capsulaire en IRM ($p=0.007$), la longueur tumorale et le pourcentage de longueur tumorale sur chaque carotte pathologique ($p<0.001$ et $p=0.007$ respectivement) ainsi que l'ISUP des biopsies ($p=0.001$). En analyse multivariée, les données les plus significatives étaient le PI-RADS ($p=0,02$) (PI-RADS 5 vs PI-RADS \leq 3 OR= 5,75 [1,044; 31,7]) et l'ISUP b (OR= 2,43 [1,33 ; 4,44]).

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un lien entre l'EEP et certaines données cliniques (le stade cT), des données IRM (PI-RADS) et des données pathologiques des biopsies (ISUP). Il faudrait inclure ces données ainsi que les seuils mis en évidence en pratique clinique afin d'adapter la stratégie chirurgicale des patients

Composition du Jury :

Président : Pr PUECH Philippe

Assesseurs : Pr VILLERS Arnaud, Pr LEROY Xavier, Dr COTTEN Louis

Directeur de thèse : Pr PUECH Philippe