

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse préopératoire du volume de Gleason 4 : un indicateur
supérieur aux scores de risque traditionnels pour prédire la récurrence
métastatique après prostatectomie radicale**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 3 octobre 2024 à 18h
au Pôle Formation
par Luc DELOBEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

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 ABREVIATIONS

Anglais	Français
PCa	CaP
	Prostate Cancer <i>Cancer de la prostate</i>
GS	Gleason Score <i>Score de Gleason</i>
GG	Prognostic Grade Groups from 1 to 5 <i>Groupe de grade pronostiques de 1 à 5</i>
GP	Gleason pattern (histologic classification) from 3 to 5 <i>Grade de Gleason de 3 à 5</i>
GP4/3	Ratio between GP4 to GP3 <i>Rapport de GP4 sur GP3</i>
PSA	Prostatic-Specific Antigen <i>Antigène Spécifique de la Prostate</i>
TNM	Tumor Nodes Metastasis staging <i>Classification Tumeur Nodules Métastases</i>
DRE	TR
	Digital Rectal Examination Toucher Rectal
MRI	IRM
	Magnetic Resonance Imaging <i>Imagerie Résonance Magnétique</i>
ECE	EEC
	Extracapsular extension T3a <i>Extension extracapsulaire T3a</i>
SVI	IVS
	Seminal vesical Invasion T3b <i>Invasion vesicules seminales T3b</i>
BCR	
	Biochemical Recurrence <i>Récidive biologique</i>
RP	PR
	Radical Prostatectomy <i>Prostatectomie Radicale</i>
C-index	
	Harrell's C-index Index C selon Harrell
IQR	
	Interquartile Range Ecart Interquartile
95%CI	
	95% confidence interval <i>Intervalle de confiance à 95%</i>
CAPRA score	
	Cancer of the Prostate Risk Assessment score
STAR-CAP	
	International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate
NCCN	
	National Comprehensive Cancer Network
EAU	
	European Association of Urology <i>Association Européenne d'Urologie</i>
R version 4.4.0	
	Statistical computing language R V. 4.4.0 <i>Langage programmation R version 4.4.0</i>

Table des matières

ENGLISH VERSION	1
Abstract	1
Introduction	3
Methods	5
Study design & population	5
Biopsy data analysis.	5
Statistical analysis.	7
Results	8
Patient and disease characteristics	8
Endpoint outcomes on biopsy analysis	9
Discrimination outcomes on biopsy analysis	9
Endpoint outcomes on RP analysis.	12
Discrimination outcomes on RP analysis	12
Correlation between tumor volume at biopsy and RP	13
Performance of preoperative parameters in multivariate analyses	14
Discussion	15
Conclusion	18
VERSION FRANCAISE	19
Résumé.....	19
Introduction	21
Discussion	23
Conclusion	26
References:	27

ENGLISH VERSION

Abstract

Background and Objective: Prostate cancer Grade-Group (GG) 2-4 exhibits highly variable metastatic risk. We aimed to determine if quantifying Gleason pattern 4(GP4) is superior to GG in predicting metastatic recurrence post-radical prostatectomy (RP). The primary goal was to compare various GP4 quantification methods for predicting metastatic recurrence using preoperative targeted-biopsy and MRI data.

Methods: We conducted a retrospective study on patients who underwent MRI-guided biopsies and RP from 2009 to 2018. Patients with GG2-4 without GP5 disease on biopsy and/or RP were included. The predictors compared were biopsy GG, percent GP4 in biopsy cores, millimeters of GP4 in biopsy cores, and volume of GP4 based on MRI lesion volume. These methods were also compared to CAPRA, STAR-CAP, EAU, and NCCN risk classifications. The C-index for each model was calculated to evaluate discrimination performance.

Key Findings and Limitations: 446 patients were analyzed with a median follow-up of 6.9years for patients without an event; 46 patients developed metastasis. For metastatic recurrence based on biopsy findings, the CAPRA risk score(C-Index=0.72) showed the highest discrimination among risk scores, surpassing biopsy GG(C-Index=0.70) but was outperformed by percent GP4(C-Index=0.74), millimeters GP4(C-Index=0.77), and volume GP4 (C-Index=0.80). The major limitation was the pragmatic method of GP4 quantification, which requires refinement and validation.

Conclusions and Clinical Implications: For patients with GG2-4 prostate cancer containing GP4, preoperative GP4 volume estimation using MRI and targeted-biopsy outperforms Gleason scoring classification and standard risk scores in predicting metastatic recurrence. Further research is warranted on the best methods to quantify GP4 before incorporation in treatment decision-making.

Patient summary: In this study, we found that quantifying Gleason GP4 in biopsy preoperatively provides better predictions of metastasis after surgery than current grading methods. Our results suggest that new methods could help identify patients at higher risk, potentially leading to better treatment

Introduction

Predicting preoperatively which patients are at higher risk for metastatic recurrence after surgery remains a significant clinical challenge, crucial for selecting patients for peri-operative treatment studies. Current risk group classifications rely heavily on Grade group (GG). However, assignment to a given GG often depends on the ratio of different Gleason patterns and the use of such ratios has been criticized ^[1]. In particular, the method can lead to counterintuitive results: two men with the same volume of Gleason pattern (GP) may be classified differently depending on the volume of GP3, despite GP3 having minimal impact on disease prognosis ^[2]. In particular, it has been suggested that absolute quantity of aggressive disease (GP4 or 5) would be a better predictor than the ratio of these patterns to pattern 3 ^[2].

Mazzone et al. and Chen et al. have developed and validated a novel preoperative classification integrating, in addition to PSA, biopsy GG, MRI stage and the maximum diameter of lesion at MRI ^[3-4]. They have demonstrated that these had higher accuracy than the available risk stratification methods for predicting biochemical recurrence (BCR). Based on these findings, we developed a preoperative risk tool integrating the volume of GP4 and or 5 based on MRI and MRI-guided biopsies to predict metastatic recurrence after radical prostatectomy (RP) ^[5]. Our model showed higher accuracy than conventional clinical risk models.

It is well-accepted that GG 5 patients are at very high risk of metastatic recurrence after local treatment whereas patients with only GP3 disease – that is, GG1 – can be managed conservatively ^[6]. Hence, critical treatment decisions in

localized prostate cancer are for patients with GG 2-4. Such patients have widely heterogeneous risk, making precise sub-stratification crucial. Whether the volume of GP4 only, with no GP 5, outperforms GG and the ratio of GP4 to 3 for predicting metastatic recurrence after radical prostatectomy (RP) remains to be investigated. In this study, we reanalyzed data from the previous study by Bommelaere with longer follow-up, focusing on patients with GG 2-4 prostate cancer containing GP4 without GP5 (i.e. excluding GG4 3+5 or 5+3) [5].

The primary objective was to compare different methods of quantifying GP4 disease in predicting metastatic recurrence, utilizing preoperative targeted biopsy and MRI results. Secondary objectives were to predict biochemical recurrence (BCR) and to compare the quantification of GP4 on biopsy with the final pathology results of GP4 at radical prostatectomy (RP).

Methods

Study design & population. We identified a cohort of 1864 consecutive patients who had undergone prostate biopsy and later were treated with RP and had grade group 2, 3 or 4 disease on biopsy or RP. Biopsies were performed between January 2009 and October 2018. Radical prostatectomies were performed between March 2009 and December 2018.

The study was registered with the French National Data Protection Commission (DEC20-123), and the patients had given their consent for the use of their personal data for research purposes. The following parameters were recorded at diagnosis: age, family history of prostate cancer, PSA level, prostate volume, and cT stage. The main inclusion criteria, as previously described, were nonmetastatic (pelvic nodes or any other metastasis), treatment-naïve prostate cancer diagnosed and treated in our center, and available data for prebiopsy MRI, targeted, and systematic biopsies performed in our center [5]. No patients received preoperative hormonal therapy. No patient was lost to follow-up.

Biopsy data analysis. The first analysis used biopsy data and included patients who had grade group 2, 3 or 4 disease on biopsy, regardless of grade at RP. As we were interested in those with some GP4 but no GP 5, patients who had Gleason 3+5 or 5+3 scores were also excluded. Our predictors of interest for comparison were biopsy GG, percent GP4 in biopsy cores, millimeters of GP4 in biopsy cores, and volume of GP4. Percent GP4 was determined based on grade in systematic vs targeted cores. If grade in targeted cores was equal to or higher than the grade in systematic cores, then the percent GP4 reported was from the targeted cores only. If

grade in systematic cores was higher, then percent GP4 from systematic cores was reported. Millimeters of GP4 was calculated by multiplying the percent GP4 by the total millimeters of cancer in all biopsy cores. To calculate volume of GP4, we first calculated lesion volume. The index lesion was considered spherical, its volume defined as (maximum lesion diameter on MRI)³ multiplied by 0.52. Volume of GP4 was then calculated by multiplying lesion volume by percent GP4. Patients with no lesion on MRI were considered to have a volume of 0 and therefore a volume of GP4 of 0. We also compared these quantification methods to three different risk assessment tools: CAPRA risk score, STAR-CAP risk category (IA/IB/IC vs IIA vs IIB/IIC vs IIIA/IIIB/IIIC), NCCN risk category (very low risk/low risk/favorable intermediate vs unfavorable intermediate vs high risk/very high risk) and EAU risk (intermediate vs high risk).

RP data analysis. Second analysis was an exploratory analysis using quantification of GP4 at RP and, as with the biopsy analysis, patients were included in this analysis if they had grade group 2, 3 or 4 at RP, regardless of biopsy grade. In addition to grade group at RP, information on primary and secondary (if present) lesions was provided, including percent GP4 and maximum diameter. Using the same methodology as used with MRI lesion size, we took the (maximum diameter)³ and multiplied by 0.52 to get the lesion volume for each lesion. We then used the corresponding percent GP4 to get the volume of GP4 for each lesion. Total volume of GP4 at RP was calculating by summing volume of GP4 between the two lesions. Total percent GP4 was calculated by dividing the total volume of GP4 by the total lesion volume.

Follow-up was based on PSA at 3, 6, and 12 months after RP, then every 6 months until 5 years, and then annually. BCR after RP was defined as a rising PSA level of >0.2 ng/ml. MRI and choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) were performed in case of BCR to detect local recurrence in the prostatic bed or pelvic nodes, or distant metastases within 3 months of BCR and then every 6 months if negative for distant metastasis. Metastatic recurrence was defined as the presence of at least one suspicious node (>1 cm) or bone lesion on MRI or PET/CT.

Statistical analysis. For the first analysis, we created univariable Cox proportional hazards models for time from RP to BCR, any metastasis and distant metastasis for each quantification method and risk category of interest. The c-index for each model was calculated and compared to determine which methods had the best discrimination. For volume and millimeters of GP4 disease, we repeated the models including volume and millimeters of GP3, respectively, to assess whether knowing the amount of GP3 disease in addition to the amount of GP4 disease improves our ability to predict BCR and metastasis. We also repeated the models including volume or millimeters of GP4 as well as overall prostate volume. We compared percent GP4, volume of GP4 and millimeters of GP4 to biopsy grade group, NCCN risk category, STAR-CAP risk category and CAPRA risk score. For the second analysis using quantification of GP4 at RP, univariable Cox proportional hazards models were then created for each of the 3 predictors of interest (grade group at RP, volume of GP4 at RP, percent GP4 at RP). Similarly, to the biopsy analysis, we also investigated adding volume of GP3 and overall prostate volume to volume of GP4 for prediction of BCR, any metastasis or distant metastasis. All analyses were conducted using R version 4.4.0 with the gtsummary (v1.7.2) and tidyverse (v2.0.0) packages ^(7–9)

Results

For the biopsy analysis, 212 out of 713 were excluded for having GG1 on biopsy, 26 for having any GP5 on biopsy, 27 for having no lesion on pre-biopsy MRI and 2 for having clinical stage Tx, leaving 446 available for analysis.

Patient and disease characteristics for those included in the biopsy analysis are presented in Table 1.

Table 1. Patient and disease characteristics for patients included in the biopsy analysis (N=446). Data are given as frequency (%) or median (quartiles)

Patient or tumor characteristic		Risk group	
Age at biopsy	65 (60, 69)	CAPRA risk score	4 (3, 5)
Family history	80 (18%)	STAR-CAP	
PSA at diagnosis	7.0 (5.5, 10.4)	IC	98 (22%)
PSA density at diagnosis	0.18 (0.12, 0.28)	IIA	148 (33%)
Unknown	4	IIB	108 (24%)
Clinical T stage (DRE)		IIC	58 (13%)
T1c	251 (56%)	IIIA	22 (4.9%)
T2a	152 (34%)	IIIB	10 (2.2%)
T2b	16 (3.6%)	IIIC	2 (0.4%)
T2c	18 (4.0%)	NCCN	
T3a	9 (2.0%)	Low or very low	0 (0%)
		Favorable Intermediate	139 (31%)
Clinical N stage		Unfavorable Intermediate	247 (55%)
N0	426 (96%)	High	55 (12%)
N1	11 (2.5%)	Very high	5 (1.1%)
Nx	7 (1.6%)	EAU Risk	
Unknown	2	Intermediate Risk	369 (83%)
Clinical M stage		High Risk	77 (17%)
M0	434 (98%)		
Mx	11 (2.5%)		
Unknown	2		
Systematic biopsy	440 (99%)		
Targeted biopsy	379 (85%)		
Number of biopsy cores taken	14 (14, 14)		
Number of positive biopsy cores	5 (3, 7)		
Biopsy Gleason grade group			
2	262 (59%)		
3	154 (35%)		
4	30 (6.7%)		
Percent Gleason 4 in biopsy	40 (10, 75)		
Biopsy mm of GP4	2.00 (0.71, 5.25)		
Biopsy volume of GP4	0.39 (0.10, 1.32)		

CAPRA risk score: Cancer of the Prostate Risk Assessment score NCCN: National Comprehensive Cancer Network
 STAR-CAP: International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate EAU : European Association of Urology

Endpoint outcomes on biopsy analysis. Among those in the biopsy analysis, there were 128 who developed BCR; 46 of those developed any metastasis, including 28 with distant metastasis. Median (IQR) follow-up from RP for those without BCR was 6.9 years (4.8, 9.1).

Discrimination outcomes on biopsy analysis. On univariable analysis, discrimination for BCR was lowest for EAU risk (0.57), followed by biopsy grade group, STAR-CAP risk category and NCCN risk category (Table 2), all around 0.65. CAPRA risk score and percent GP4 had slightly higher discrimination, around 0.68, with highest discrimination for millimeters of GP4 (0.703) and volume of GP4 (0.710). For any metastasis and distant metastasis, CAPRA and NCCN risk scores had the highest discrimination among risk scores, higher than biopsy grade group, but was still outperformed by percent GP4, millimeters GP4 and volume GP4. C-indices for percent, millimeters and volume of GP4 for any metastasis or distant metastasis ranged from 0.74 to 0.80, with volume of GP4 having the highest discrimination.

Table 2. Univariable c-indices for all predictors of interest for BCR, any metastasis and distant metastasis.

Predictor	Biopsy cohort		
	BCR	Any Metastasis	Distant Metastasis
Biopsy grade group	0.642	0.695	0.689
Percent GP4	0.678	0.740	0.751
Millimeters GP4	0.703	0.772	0.777
Volume GP4	0.710	0.796	0.797
CAPRA risk score	0.678	0.719	0.720
STAR-CAP risk category	0.642	0.688	0.694
NCCN risk category	0.645	0.690	0.691
EAU risk	0.570	0.628	0.607
Predictor	Radical prostatectomy cohort		
	BCR	Any Metastasis	Distant Metastasis
RP grade group	0.642	0.708	0.695
Percent GP4	0.685	0.745	0.736
Volume GP4	0.682	0.791	0.794
Percent GP4 (index lesion)	0.676	0.743	0.720
Volume GP4 (index lesion)	0.680	0.794	0.796

In figure 1, we present the risk of BCR and distant metastasis at 5 years after RP by millimeters of GP4 on biopsy, with estimates generated from these univariable Cox models.

Figure 1. Risk of BCR (blue) and metastasis (red) at 5 years by millimeters of GP4 on biopsy.

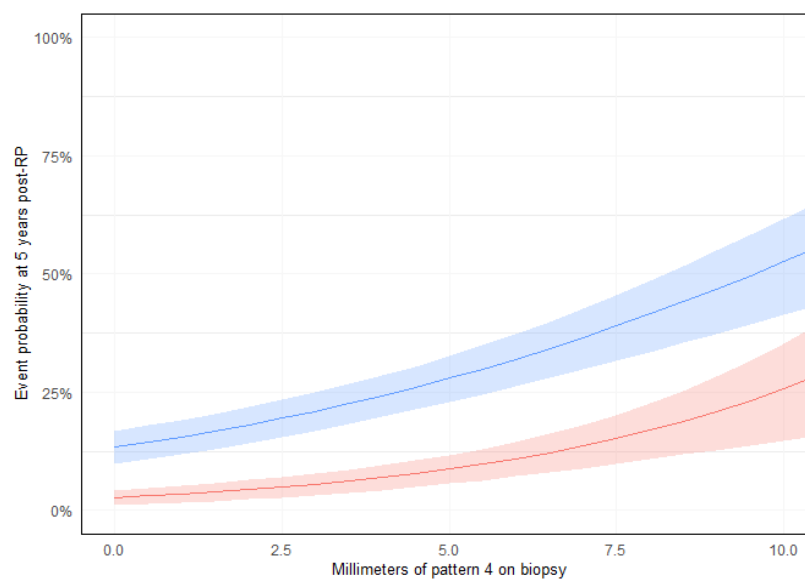


Table 3 gives discrimination with and without the addition of quantification of GP3 and overall prostate volume. There is no clear pattern suggesting that GP3 is predictive once the amount of GP4 is known. In some cases, there is a small increment in predictiveness, in other cases there is a decrement.

Table 3. C-indices for percent, millimeters and volume of GP4, with and without the addition of percent, millimeters or volume of GP3 or prostate volume for all 3 outcomes (BCR, any metastasis and distant metastasis) for the 446 patients in **the biopsy** analysis.

Predictor	GP4 Quantification Only	GP4 + GP3 Quantification	GP4 + Overall Prostate Volume
BCR			
Millimeters GP4	0.703	0.706	0.706
Volume GP4	0.710	0.713	0.695
Any Metastasis			
Millimeters GP4	0.772	0.771	0.778
Volume GP4	0.796	0.769	0.740
Distant Metastasis			
Millimeters GP4	0.777	0.777	0.778
Volume GP4	0.797	0.770	0.737

Endpoint outcomes on RP analysis. For the second analysis of RP pathology, we excluded 107 patients with only grade group 1 at RP and 54 with any GP 5 at RP, leaving 552 out of 713 patients in the analysis. In this cohort, there were 133 BCR events with 42 patients developing any metastasis including 24 distant metastases. Median (IQR) follow-up for those without BCR was 7.1 years (5.0, 9.5). Patient and disease characteristics for the RP analysis cohort are presented in Table 4.

Table 4. Patient and disease characteristics for patients included in the radical prostatectomy analysis. Data are given as median (quartiles) or frequency (%)

Characteristic	N = 552
Age at RP	65 (60, 69)
PSA at diagnosis	6.8 (5.4, 10.0)
PSA density at diagnosis	0.17 (0.12, 0.26)
Unknown	8
RP Gleason grade group	
2	339 (61%)
3	196 (36%)
4	17 (3.1%)
ECE	208 (38%)
SVI	34 (6.2%)
Positive surgical margins	191 (35%)
RP percent GP4	26 (10, 75)
RP volume GP4	0.8 (0.2, 2.5)

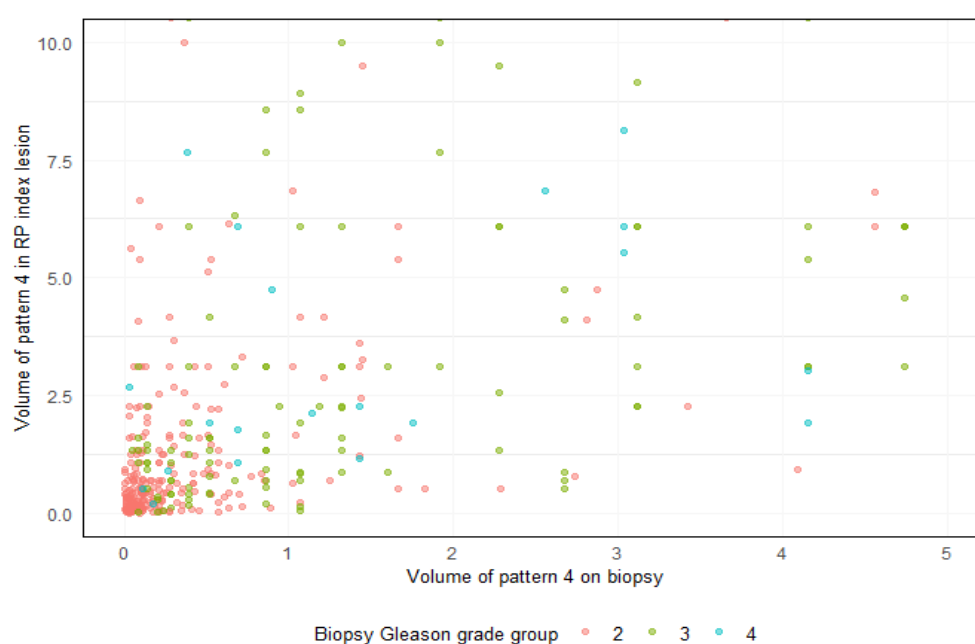
Discrimination outcomes on RP analysis. On univariable analysis, both volume and percent GP4 disease on RP had higher discrimination than RP GG (Table 2). For the outcome of BCR, discrimination was similar was between volume and percent GP4, while for any metastasis and distant metastasis, volume of GP4 had higher discrimination than percent GP4. When adding either volume of GP3 or overall prostate volume, we found no increase in discrimination (Table 5).

Table 5. C-indices for volume of GP4, with and without the addition of volume of GP3 or prostate volume for all 3 outcomes (BCR, any metastasis and distant metastasis) for the 553 patients in the **radical prostatectomy** analysis.

Outcome	Volume GP4 only	Volume GP4 + volume GP3	Volume GP4 + overall prostate volume
BCR	0.682	0.697	0.674
Any Metastasis	0.791	0.806	0.743
Distant Metastasis	0.794	0.790	0.795
Index lesion only			
BCR	0.680	0.696	0.675
Any Metastasis	0.794	0.802	0.747
Distant Metastasis	0.796	0.806	0.798

Correlation between tumor volume at biopsy and RP. Figure 2 shows the relationship between volume of GP4 on biopsy and volume of GP4 in RP index lesion by biopsy GG for those patients who had GG 2-4 on both biopsy and RP. The correlation between volume of pattern 4 on biopsy and volume of pattern 4 at RP among patients eligible for inclusion in both analyses was 0.59(95% CI 0.52, 0.65).

Figure 2. Volume of GP4 (cc) in RP lesion by volume of GP4 (cc) on biopsy. Red indicates biopsy grade group 2; green indicates grade group 3 and blue indicates grade group 4.



Performance of preoperative parameters in multivariate analyses. As an additional exploratory analysis, we investigated whether we could improve the discrimination of volume of GP4 along by adding grade group, the CAPRA score or multiple predictors (PSA, grade group, clinical stage and number of positive cores). Discrimination was not improved in any of the nine models – 3 different predictors for 3 different endpoints – thus providing no evidence that additional predictors are of value once pattern 4 volume is known (Table 6).

Table 6. C-indices for BCR, any metastasis and distant metastasis, comparing volume of GP4 on biopsy alone to models including grade group, grade group along with PSA, clinical stage and number of positive cores, and the CAPRA score.

Outcome	Volume pattern 4	Volume pattern 4 + grade group	Volume pattern 4 + grade group, PSA, clinical stage and number of positive cores	Volume pattern 4 + CAPRA score
BCR	0.710	0.700	0.693	0.704
Any metastasis	0.796	0.776	0.756	0.774
Distant metastasis	0.797	0.777	0.753	0.778

Discussion

We found that quantification of pattern 4 based on MRI and biopsy findings resulted in better predictive discrimination for distant metastasis and BCR than grade group. Moreover pattern 4 quantification was superior to risk groupings that include age, PSA, stage, and cores. In the RP specimen, the volume of GP4 in the index lesion had the highest C-index for metastasis recurrence, confirming that volume of undifferentiated tumor in the index tumor is the driver of the metastatic spread of the disease.

There is both mechanistic and direct empirical support for our findings. Assignment to grade groups for patients with some pattern 4, but no pattern 5, depends on the ratio of pattern 3 and 4 disease. Pattern 3 is known to be incapable of metastasis [10] or local spread [11] and so it is unclear how it could be of value for risk stratification. Indeed, use of ratios in risk algorithms is almost unheard-of in oncology whereas quantification of tumor size is routine: tumor staging is based on tumor size for cancers of the breast, kidney, thyroid, liver, pancreas and anus, among others [12].

With respect to the empirical evidence, Dean et al. demonstrated that the total length of GP4 in biopsy cores was a better predictor of adverse surgical pathology in patients with GG2 disease than the maximum or overall percentage of GP4[13]. Similar findings were separately reported for BCR [14]. Volume of GP4 at prostatectomy has also been shown to be a far better predictor of PSA than grade group [15]. We previously demonstrated using the same cohort as this study but including GG1 and GG5, that the volume of GP4&5 was the preoperative parameter

with the best performance for predicting BCR and metastatic recurrence. The C-index was 0.73(0.68–0.78) for BCR and 0.86(0.79–0.91) for metastatic recurrence [5].

We also found that when the amount of GP4 is known, the amount of GP3 does not add to the predictiveness of metastatic recurrence or BCR. There were cases in which discrimination was slightly improved, but in others discrimination was lower than GP4 alone or GP4 alone plus benign volume. These data provide an additional line of evidence that GP3 – and, accordingly, Gleason score, which depends on GP3 - should be removed from risk stratification algorithms.

Our study has several strengths. Standardized reporting by dedicated genitourinary pathologists during the inclusion period allowed us to generate different quantification methods. The diagnostic pathway of our patients, incorporating MRI and targeted biopsy since the early 2000s, enables us to have a long median follow-up of 7 years of a large cohort and to study metastatic recurrence, a clinically-relevant endpoint that is also an excellent surrogate for survival [16].

Our study also has some limitations due the monocenter design, inter-reader variability in MRI and pathology interpretation and inter-urologist variability in targeted biopsy hit rate. In addition, we used a pragmatic method of pattern 4 quantification, multiplying percentage of pattern 4 by the tumor volume only knowing the greatest dimension of the index tumor on MRI. The degree to which this method is reproducible, or could be improved upon, is unknown. Nonetheless, it is obviously less than ideal: as shown in figure 2, the method both underestimates and has a poor correlation with tumor volume.

Hence, before we recommend the use of pre-operative GP4 volume for clinical decision-making, several steps remain. The first of these is addressing the heterogeneity in GP4 percentage or length reporting. Significant discrepancies in tumor length have been noted among experts [11], suggesting that a semi-automated quantification method is necessary. Any resulting methods would need to be validated in multiple, heterogenous cohorts.

Conclusion

Among patients with some GP4 but not GP5, preoperative estimation of Gleason GP4 volume using MRI and targeted biopsy outperforms Gleason classification and commonly used risk scores in predicting biochemical recurrence and metastasis.

When the amount of Gleason GP4 is known, the amount of Gleason GP3 does not add to predictiveness. Heterogeneity in GP4 percentage or length reporting should be addressed before incorporating the volume of Gleason GP4 into predictive tools and treatment algorithms for localized prostate cancer

VERSION FRANCAISE

Résumé

Contexte : Les groupes de grade pronostique (GG) du cancer de prostate 2 à 4 présentent un risque métastatique très variable. Nous avons cherché à déterminer si la quantification du grade de Gleason 4 (GP4) est supérieure à celle du groupe de grade (GG) pour prédire la récurrence métastatique après une prostatectomie radicale (PR). L'objectif principal est de comparer différentes méthodes de quantification du grade de Gleason 4 (GP4) pour prédire la récurrence métastatique en utilisant les données préopératoires des biopsies ciblées et de l'IRM.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective sur les patients ayant bénéficié de biopsies ciblées par IRM et d'une PR dans notre centre entre 2009 et 2018. Les patients présentant un GG2-4 sans grade de Gleason 5 (GP5) à la biopsie et/ou à la PR ont été inclus. Les facteurs pronostiques comparés étaient le GG de la biopsie, le pourcentage de GP4 sur les biopsies, la taille de GP4 exprimée en millimètres sur les biopsies et le volume de GP4 basé sur le volume de la lésion à l'IRM. Ces paramètres ont également été comparés aux scores de risque CAPRA, STAR-CAP, EAU et NCCN. L'indice C de chaque modèle a été calculé pour évaluer la performance de discrimination.

Résultats : 446 patients ont été analysés avec un suivi médian de 6,9 ans pour les patients sans événement ; 46 patients ont développé des métastases. Pour la récurrence métastatique basée sur les résultats de la biopsie, le score de risque CAPRA (C-Index=0,72) a montré la plus grande discrimination parmi les scores de risque,

surpassant le GG sur biopsie (C-Index=0,70). Le pourcentage GP4 (C-Index=0,74), la taille de GP4 (C-Index=0,77), et le volume GP4 (C-Index=0,80) ont montré une meilleure capacité discriminante. La principale limitation était la méthode objective de quantification de GP4, qui doit être standardisée et validée.

Conclusion : Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate GG2-4 contenant des GP4, l'estimation préopératoire du volume des GP4 par IRM et biopsie ciblée est plus performante que la classification de Gleason et les scores de risque standards pour prédire le risque métastatique. Il convient de poursuivre les recherches sur les meilleures méthodes de quantification de GP4 avant de l'intégrer dans la prise de décision thérapeutique.

Résumé : Dans cette étude, nous avons constaté que la quantification du grade de Gleason 4 sur biopsie préopératoire permet de mieux prédire le risque métastatique après chirurgie comparée aux méthodes de classement actuelles. Nos résultats suggèrent que de nouvelles méthodes pourraient aider à identifier les patients à haut risque, ce qui pourrait conduire à de meilleurs plans de traitement.

Introduction

Prédire en préopératoire quels patients ont un risque plus élevé de récurrence métastatique après chirurgie reste un défi clinique important, crucial pour la sélection des patients dans le cadre des études sur les traitements péri-opératoires.

Les classifications actuelles des groupes de risque s'appuient fortement sur la classification de Gleason qui regroupe les patients en groupe de grade pronostique (GG). Cependant, l'attribution d'un score de Gleason dépend souvent du ratio entre 2 grades de Gleason, une méthode qui a fait l'objet de critiques ⁽¹⁾. En effet, ces ratios peuvent conduire à des résultats paradoxaux : deux patients présentant le même volume de grade de Gleason 4 (GP4) peuvent être classés différemment en fonction du volume de GP3, alors même que ce dernier a un impact minimal sur le pronostic de la maladie ⁽²⁾. Il a été suggéré que la quantité absolue de maladie agressive (GP4 ou 5) pourrait être un facteur pronostique plus pertinent que le rapport entre ces grades agressifs et le grade 3 ⁽²⁾.

Des travaux récents de Mazzone et al. et de Chen et al. ont participé au développement et à la validation d'une nouvelle classification préopératoire intégrant, en plus du PSA, le GG de la biopsie, le stade TNM à l'IRM et le diamètre maximal de la lésion à l'IRM ^(3,4). Ils ont démontré que cette classification était plus précise que les méthodes de stratification du risque actuelles pour prédire la récurrence biochimique (BCR). Sur la base de ces résultats, nous avons développé un modèle pronostique préopératoire intégrant le volume de GP4 et 5 basé sur l'IRM et les biopsies guidées par IRM pour prédire la récurrence métastatique après prostatectomie radicale (PR) ⁽⁵⁾.

Notre modèle a montré une plus grande précision que les modèles de risque cliniques conventionnels.

Il est bien admis que les patients GG 5 présentent un risque très élevé de récurrence métastatique après un traitement local, alors que les patients ne présentant qu'une maladie GP3 - c'est-à-dire GG1 - peuvent être pris en charge de manière conservatrice ⁽⁶⁾. Par conséquent, les décisions thérapeutiques critiques en cas de cancer de la prostate localisé concernent surtout les patients atteints de GG 2-4. Ces patients présentent des risques très hétérogènes, ce qui rend crucial une sous-stratification précise.

Il reste à déterminer si le volume de GP4 uniquement, sans GP 5, est plus performant que le GG et le rapport GP4/3 pour prédire la récurrence métastatique après une prostatectomie radicale (PR). Dans cette étude, nous avons réanalysé les données de l'étude précédente de Bommelaere et al. avec un suivi plus long, en nous concentrant sur les patients atteints d'un cancer de la prostate GG 2-4 contenant un GP4 sans GP5 (c'est-à-dire en excluant les GG4 3+5 ou 5+3)⁽⁵⁾.

L'objectif principal est de comparer différentes méthodes de quantification de la maladie GP4 pour prédire la récurrence métastatique, en utilisant les résultats de la biopsie ciblée préopératoire et de l'IRM.

Les objectifs secondaires sont de prédire la récurrence biochimique (BCR) et de comparer la quantification du GP4 sur la biopsie avec les résultats pathologiques finaux du GP4 sur la pièce de prostatectomie radicale (RP).

Discussion

Nous avons constaté que la quantification du grade de Gleason 4 basée sur les résultats de l'IRM et de la biopsie permettait une meilleure discrimination prédictive des métastases à distance et de la BCR que la classification par groupe de grade pronostique. De plus, la quantification du grade 4 était supérieure aux classifications de risque traditionnelles comprenant l'âge, le PSA, le stade TNM et les données biopsiques. Sur les pièces anatomopathologiques des PR, le volume de GP4 de la lésion index avait l'indice C le plus élevé pour la prédiction des métastases, confirmant que le volume de tumeur indifférenciée dans la tumeur index est un facteur clé de la propagation métastatique.

L'affectation à des groupes de grades pour les patients présentant du grade de Gleason 4, mais pas de grade 5, dépend donc du rapport entre les grades 3 et 4. Or, le grade de Gleason 3 est reconnu pour son incapacité à métastaser ⁽¹⁰⁾ ou à se propager localement⁽¹¹⁾, ce qui remet en question sa nécessité dans la stratification du risque. En oncologie, l'utilisation des ratios dans les algorithmes de risque est pratiquement inexistante, alors que la quantification de la taille des tumeurs est une pratique standard pour plusieurs autres types de cancers, notamment ceux du sein, du rein, de la thyroïde, du foie, du pancréas et de l'anus, entre autres ⁽¹²⁾.

Plusieurs études semblent converger vers cette approche : Dean et al. ont démontré que la longueur totale de GP4 dans les biopsies était un meilleur prédicteur d'une évolution défavorable à distance de la chirurgie chez les patients atteints de la maladie GG2 que le pourcentage maximum ou global de GP4 ⁽¹³⁾. Des

résultats similaires ont été rapportés séparément pour la BCR ⁽¹⁴⁾. Le volume de GP4 à la prostatectomie s'est également avéré être un bien meilleur prédicteur du PSA que les groupes de grade ⁽¹⁵⁾. Nous avons précédemment démontré, en utilisant la même cohorte que cette étude mais en incluant GG1 et GG5, que le volume de GP4&5 était le paramètre préopératoire le plus performant pour prédire la BCR et la récurrence métastatique. L'indice-C était de 0,73 (0,68-0,78) pour la BCR et de 0,86 (0,79-0,91) pour la récurrence métastatique ⁽⁵⁾.

Nous avons également constaté que lorsque la quantité de GP4 est connue, la quantité de GP3 n'ajoute rien à la prédiction de la récurrence métastatique ou de la BCR. Dans certains cas, la discrimination était légèrement améliorée, mais dans d'autres, elle était inférieure à celle du GP4 seul ou du GP4 seul plus le volume bénin. Ces données apportent une preuve supplémentaire que le GP3 ainsi que le score de Gleason qui en dépend, devraient être supprimés des algorithmes de stratification du risque.

Notre étude présente plusieurs points forts. Les rapports standardisés établis par des pathologistes génito-urinaires spécialisés au cours de la période d'inclusion nous ont permis de générer différentes méthodes de quantification. Le parcours diagnostique de nos patients, intégrant l'IRM et la biopsie ciblée depuis le début des années 2000, nous permet d'avoir un long suivi médian de 7 ans d'une grande cohorte et d'étudier la récurrence métastatique, un critère d'évaluation cliniquement pertinent qui est également un excellent substitut de la survie ⁽¹⁶⁾.

Néanmoins, notre étude présente certaines limites, notamment sa conception monocentrique, la variabilité inter-lecteurs dans l'interprétation des IRM, des lectures anatomopathologiques, ainsi que la variabilité inter-urologues dans le taux de réussite des biopsies ciblées. En outre, nous avons utilisé une méthode pragmatique de quantification du volume de GP4, en multipliant le pourcentage du GP4 par le volume de la tumeur index, en ne connaissant que la plus grande dimension de cette dernière à l'IRM. Nous ignorons dans quelle mesure cette méthode est reproductible ou perfectible. De plus, elle est loin d'être idéale : comme le montre la figure 2, la méthode sous-estime le volume tumoral et est mal corrélée à celui-ci.

Par conséquent, avant de recommander l'utilisation du volume préopératoire du GP4 pour la prise de décision clinique, plusieurs étapes restent à franchir. La première consiste à diminuer l'hétérogénéité dans la mesure du pourcentage ou de la longueur de GP4. Des divergences significatives de mesure de longueur tumorale ont été notées entre les experts ⁽¹¹⁾, ce qui suggère qu'une méthode de quantification semi-automatique pourrait être nécessaire. Toute méthode qui en résulterait devrait ainsi être validée dans des cohortes multiples et hétérogènes.

Conclusion

Chez les patients présentant une lésion comprenant du grade de Gleason 4 sans grade 5, l'estimation préopératoire du volume de grade 4 par IRM et biopsie ciblée surpasse la classification de Gleason et les scores de risque couramment utilisés pour prédire la récurrence biochimique et métastatique.

Lorsque le volume de Gleason GP4 est connu, le volume de Gleason GP3 n'ajoute rien à l'efficacité prédictive.

L'hétérogénéité de mesure du pourcentage de GP4 ou de la longueur des rapports doit être prise en compte avant d'incorporer le volume de GP4 dans les outils pronostiques et les algorithmes de traitement du cancer de la prostate localisé.

References:

1. Vickers AJ, Fine SW. Three Things About Gleason Grading That Just About Everyone Believes But That Are Almost Certainly Wrong. *Urology*. sept 2020;143:16-9.
2. Vickers AJ, Assel M, Cooperberg MR, Fine SW, Eggener S. Amount of Gleason Pattern 3 Is Not Predictive of Risk in Grade Group 2-4 Prostate Cancer. *Eur Urol*. juill 2024;86(1):1-3.
3. Mazzone E, Gandaglia G, Ploussard G, Marra G, Valerio M, Campi R, et al. Risk Stratification of Patients Candidate to Radical Prostatectomy Based on Clinical and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Parameters: Development and External Validation of Novel Risk Groups. *Eur Urol*. févr 2022;81(2):193-203.
4. Chen Z, Wu J, Sun K, He Y, Zhu Z, Xiao L, et al. Risk model based on MRI fusion biopsy characteristics predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *The Prostate*. avr 2022;82(5):566-75.
5. Bommelaere T, Villers A, Puech P, Ploussard G, Labreuche J, Drumez E, et al. Risk Estimation of Metastatic Recurrence After Prostatectomy: A Model Using Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy. *Eur Urol Open Sci*. juill 2022;41:24-34.
6. Stroup SP, Moreira DM, Chen Z, Howard L, Berger JH, Terris MK, et al. Biopsy Detected Gleason Pattern 5 is Associated with Recurrence, Metastasis and Mortality in a Cohort of Men with High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. déc 2017;198(6):1309-15.
7. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
8. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. *R J*. 2021;13(1):570-80.
9. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw*. 21 nov 2019;4(43):1686.
10. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*. sept 2012;36(9):1346-52.
11. Rezaee ME, Pallauf M, Fletcher SA, Han M, Pavlovich CP, Cornelia Ding CK, et al. Risk of Biochemical Recurrence in Patients With Grade Group 1 Prostate Cancer With Extraprostatic Extension Treated With Radical Prostatectomy. *J Urol*. mars 2024;211(3):407-14.
12. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, éditeurs. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. 648 p.

13. Dean LW, Assel M, Sjoberg DD, Vickers AJ, Al-Ahmadie HA, Chen YB, et al. Clinical Usefulness of Total Length of Gleason Pattern 4 on Biopsy in Men with Grade Group 2 Prostate Cancer. *J Urol.* janv 2019;201(1):77-82.
14. Perera M, Assel MJ, Benfante NE, Vickers AJ, Reuter VE, Carlsson S, et al. Oncologic Outcomes of Total Length Gleason Pattern 4 on Biopsy in Men with Grade Group 2 Prostate Cancer. *J Urol.* août 2022;208(2):309-16.
15. Andolfi C, Vickers AJ, Cooperberg MR, Carroll PR, Cowan JE, Paner GP, et al. Blood Prostate-specific Antigen by Volume of Benign, Gleason Pattern 3 and 4 Prostate Tissue. *Urology.* déc 2022;170:154-60.
16. Miszczyk M, Rajwa P, Fazekas T, Briganti A, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. The State of Intermediate Clinical Endpoints as Surrogates for Overall Survival in Prostate Cancer in 2024. *Eur Urol Oncol.* 24 avr 2024;S2588-9311(24)00093-2.

AUTEUR : Nom : DELOBEL

Prénom : Luc

Date de soutenance : 3 octobre 2024

Titre de la thèse : Analyse préopératoire du volume de Gleason 4 : un indicateur supérieur aux scores de risque traditionnels pour prédire la récurrence métastatique après prostatectomie radicale

Thèse - Médecine – Lille 2024

Cadre de classement : Onco-Urologie

DES + FST/option : Urologie

Mots-clés : Gleason score, metastatic recurrence, MRI, biopsy, Prostate cancer, prostatectomy

Contexte : Les groupes de grade pronostique (GG) du cancer de prostate 2 à 4 présentent un risque métastatique très variable. Nous avons cherché à déterminer si la quantification du grade de Gleason 4 (GP4) est supérieure à celle du groupe de grade (GG) pour prédire la récurrence métastatique après une prostatectomie radicale (PR). L'objectif principal est de comparer différentes méthodes de quantification du grade de Gleason 4 (GP4) pour prédire la récurrence métastatique en utilisant les données préopératoires des biopsies ciblées et de l'IRM.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective sur les patients ayant bénéficié de biopsies ciblées par IRM et d'une PR dans notre centre entre 2009 et 2018. Les patients présentant un GG2-4 sans grade de Gleason 5 (GP5) à la biopsie et/ou à la PR ont été inclus. Les facteurs pronostiques comparés étaient le GG de la biopsie, le pourcentage de GP4 sur les biopsies, la taille de GP4 exprimée en millimètres sur les biopsies et le volume de GP4 basé sur le volume de la lésion à l'IRM. Ces paramètres ont également été comparés aux scores de risque CAPRA, STAR-CAP, EAU et NCCN. L'indice C de chaque modèle a été calculé pour évaluer la performance de discrimination.

Résultats : 446 patients ont été analysés avec un suivi médian de 6,9 ans pour les patients sans événement ; 46 patients ont développé des métastases. Pour la récurrence métastatique basée sur les résultats de la biopsie, le score de risque CAPRA (C-Index=0,72) a montré la plus grande discrimination parmi les scores de risque, surpassant le GG sur biopsie (C-Index=0,70). Le pourcentage GP4 (C-Index=0,74), la taille de GP4 (C-Index=0,77), et le volume GP4 (C-Index=0,80) ont montré une meilleure capacité discriminante. La principale limitation était la méthode objective de quantification de GP4, qui doit être standardisée et validée.

Conclusion : Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate GG2-4 contenant des GP4, l'estimation préopératoire du volume des GP4 par IRM et biopsie ciblée est plus performante que la classification de Gleason et les scores de risque standards pour prédire le risque métastatique. Il convient de poursuivre les recherches sur les meilleures méthodes de quantification de GP4 avant de l'intégrer dans la prise de décision thérapeutique.

Composition du Jury :

Président : Pr. A. VILLERS

Assesseurs : Pr. P. PUECH, Pr. X. LEROY,

Directeur de thèse : Dr J. OLIVIER