



HAL
open science

Influence du score de Gleason des marges positives de prostatectomie radicale sur la survie sans récurrence biologique

Jocelyn Susperregui

► **To cite this version:**

Jocelyn Susperregui. Influence du score de Gleason des marges positives de prostatectomie radicale sur la survie sans récurrence biologique. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089960

HAL Id: dumas-01089960

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089960>

Submitted on 2 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.F. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2014

THESE N°3079

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 octobre 2014

Par Jocelyn SUSPERREGUI

Né le 11 juin 1983 à ROUEN (76)

Influence du score de Gleason des marges positives de prostatectomie radicale sur
la survie sans récurrence biologique

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Jean-Marie FERRIERE	Président
Monsieur le Professeur Philippe BALLANGER	Juge
Monsieur le Docteur Thibaud HAASER	Juge
Monsieur le Docteur Mokrane YACOUB	Juge
Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT	Juge

Rapporteur

Monsieur le Docteur Jean-Christophe BERNHARD

REMERCIEMENTS

Au Pr Grégoire Robert

Merci de m'avoir accompagné et conseillé dans la réalisation de ce travail.

« C'est le rôle essentiel du professeur d'éveiller la joie de travailler et de connaître »
(Einstein)

Tu es un excellent professeur, j'espère pouvoir continuer à profiter de tes précieux conseils.

Au Pr Jean-Marie Ferrière

Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

J'admire vos qualités chirurgicales même en terrain difficile.

Veillez trouver ici la marque de mon plus profond respect.

Au Pr Philippe Ballanger

Vous avoir comme membre du jury est un honneur pour moi.

« Il y a un art de savoir et un art d'enseigner » (Cicéron)

Merci de m'avoir accompagné avec vos connaissances et votre grand sens de la pédagogie.

Soyez assuré de ma profonde estime.

Au Dr Jean-Christophe Bernhard

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Tu es un chirurgien d'une grande précision dans ton travail technique et scientifique.

J'espère pouvoir m'en inspirer dans mon exercice futur.

Au Dr Thibaud Haaser

Merci d'avoir accepté avec tant de gentillesse de juger ce travail.

Recevez le témoignage de ma sincère gratitude.

Au Dr Mokrane Yacoub

Merci de m'avoir accompagné dans ce projet.

Soyez assuré de ma profonde estime.

A ceux qui ont contribué à ce travail

A Markos Karavitakis pour m'avoir guidé dans le monde des statistiques.

A Clémence Pierry et **Benjamin Bonhomme** pour la qualité de leur énorme travail.

Au Dr Colette Deminière pour sa gentillesse, sa rigueur et sa mémoire.

Au Dr François Léger pour sa générosité et sa disponibilité.

Au service d'anatomopathologie du Pr Vital, aux secrétaires en particulier Blandine, aux techniciens de laboratoire.

A tous les internes d'urologie qui ont ou qui vont remplir la base prostate uroKP.

Au service d'urologie du 11^e, aux secrétaires en particulier Bernadette et Florence.

A ceux qui ont accompagné ma vie professionnelle

Mes anciens chefs :

Julien Rivière, Antoine Douard, Ludovic Ferretti, Laurence Donon, Olivier Renard, Aurélien Forgues, Grégoire Gabay.

A mes séniors qui ont toujours pris le temps de m'apprendre :

Gilles Pasticier, Hervé Wallerand, Jean-Pierre Guichandut, Yann Lammertyn, François Junes, Tristan Gateau.

A mes co-internes :

Hicham El-Kantaoui, Laurent Mascle, Rémi Eyraud, Grégoire Capon, Benjamin Rouget, Raphaël Ginot, Etienne Buscail, Alexandre Metras, Jean Bernard.

A la Dream-Team :

Guillaume Babin (« le meilleur d'entre nous »), Vanessa Queruel (et son accent chantant), Mathilde Coret (best binome ever).

A toute l'équipe de Saint Augustin où je passe une très belle aventure :

Les chirurgiens, les anesthésistes, les infirmières et les fellows.

Aux infirmières et au personnel du 11^e grâce à qui j'ai appris et surtout progressé.

A ceux qui m'accompagnent et me supportent

A ma merveilleuse Clara « le meilleur de moi-même ».

A mes parents Agnès et Alain bienveillance, générosité, rigueur et liberté. Mélange parfait.

A la meilleure des sœurs Marine et à **Maixent** le magnifique.

A mon frère, mon compagnon de route Florian et à la compagnie ALSA.

A ma famille.

A ma belle famille.

A Mathieu et Thomas mes complices

Résumé :**Objectif :**

Evaluer le score de Gleason au niveau de la marge positive sur la survie sans récurrence biologique.

Matériel et Méthode :

Etude rétrospective descriptive monocentrique de 2007 à 2011 de patients opérés d'un cancer de prostate (pT2 ou pT3) avec marges chirurgicales positives, n'ayant pas eu de traitement néo-adjuvant, PSA post-opératoire immédiat < 0,2 ng/mL, avec un recul d'au moins 2 ans. Les données cliniques, biologiques, et anatomopathologiques ont été collectées et les lames relues en double aveugle pour déterminer le score de Gleason des marges positives des pièces de prostatectomie.

Résultats :

Cent un patients (âge moyen : 61 ans) opérés d'une prostatectomie totale présentaient une marge chirurgicale positive. La durée moyenne de suivi était de 38 mois. Le score de Gleason au niveau de la marge positive était significativement associé à la récurrence biologique ($p = 0,008$). L'analyse univariée montrait que le score de Gleason de la marge positive ($p = 0,013$), le PSA initial ($p < 0,0001$), le score de Gleason de la tumeur ($p < 0,001$), la longueur des marges ($p = 0,013$) ainsi que l'invasion des vésicules séminales ($p < 0,0001$) étaient des facteurs de récurrence biologique. En analyse multivariée, un PSA > 10 ng/mL ($p = 0,001$) et une taille des marges > 3 mm ($p = 0,001$) étaient des facteurs pronostiques indépendants de récurrence biologique. Enfin, il existait une association entre un score de Gleason des marges chirurgicales > 7 et la réalisation d'un traitement adjuvant ($p < 0,004$).

Conclusion :

Notre étude a montré que le score de Gleason des marges positives influait sur la récurrence biologique. Nous conseillons donc d'ajouter ce score en plus de la longueur de la marge et de la localisation sur le compte-rendu anatomopathologique. Nous avons également déterminé qu'un score de Gleason > 7 au niveau des marges positives était un facteur de mauvais pronostic nécessitant la réalisation d'une radiothérapie adjuvante. Enfin, nous avons montré qu'une marge chirurgicale positive > 3 mm et un PSA initial > 10 ng/mL étaient des facteurs pronostiques de récurrence biologique.

Table des matières :

1. Introduction	p 12
2. Etat des connaissances sur les facteurs de risque de récurrence biologique après prostatectomie totale	p 14
2.1. PSA préopératoire	p 14
2.2. Stade clinique	p 16
2.2.1. Détermination du stade clinique	p 16
2.2.1.1. Toucher rectal	p 16
2.2.1.2. Imagerie du cancer de la prostate	p 16
2.2.1.3. Classification TNM	p 18
2.2.2. Influence du stade clinique	p 19
2.3. Score de Gleason	p 20
2.3.1. Définition	p 20
2.3.2. Score de Gleason des biopsies prostatiques	p 22
2.3.2.1. Influence du score de Gleason des biopsies prostatiques	p 22
2.3.2.2. Classification de D'Amico	p 23
2.3.3. Score de Gleason de la tumeur prostatique	p 25
2.3.3.1. Score de Gleason entre 5 et 6	p 25
2.3.3.2. Score de Gleason à 7	p 26
2.3.3.3. Score de Gleason entre 8 et 10	p 28
2.3.3.4. Territoire tertiaire	p 29
2.4. Volume tumoral	p 30

2.5.	Stade anatomopathologique	p 32
2.5.1.	Stade pathologique	p 32
2.5.2.	Stade ganglionnaire	p 34
2.5.3.	Invasion des vésicules séminales	p 36
2.5.4.	Extension extraprostatique	p 38
2.6.	Marges chirurgicales	p 39
2.6.1.	Définition	p 39
2.6.2.	Influence des marges positives	p 40
2.6.3.	Nombre de site des marges positives	p 41
2.6.4.	Localisation des marges positives	p 41
2.6.5.	Taille des marges positives	p 43
2.6.6.	Score de Gleason des marges positives	p 44
2.7.	Ploïdie de l'ADN de la tumeur prostatique	p 46
2.8.	Synthèse	p 48
3.	Objectif de la thèse	p 49
4.	Matériel	p 50
4.1.	Critères d'inclusion	p 50
4.2.	Critères d'exclusion	p 50
4.3.	Population	p 50
5.	Méthode	p 52
5.1.	Schéma de l'étude	p 52
5.2.	Données recueillies	p 52
5.2.1.	Données préopératoires	p 52
5.2.2.	Données anatomopathologiques	p 52

5.2.3. Données postopératoires	p 55
5.3. Critères de jugement	p 55
6. Analyse statistique	p 56
7. Résultats	p 57
7.1. Analyse descriptive	p 57
7.2. Distribution du score de Gleason de la tumeur au niveau des marges	p 59
7.3. Influence pronostique du score de Gleason des marges positives	p 62
7.4. Association du score de Gleason des marges avec le traitement adjuvant	p 65
8. Discussion	p 67
9. Conclusion	p 71
10. Références bibliographiques	p 72
11. Serment d'Hippocrate	p 78

Abréviations :

ADN : Acide Desoxyribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BP : Biopsie Prostatique

CaP : Cancer de la Prostate

EEP : Extension Extraprostatique

HR : Hazard Ratio

GS : Score de Gleason

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

mm : millimètres

N : Ganglions régionaux

N+ : Envahissement ganglionnaire

N- : Absence d'envahissement ganglionnaire

PSA : Prostate Specific Antigen

PSAi : PSA préopératoire ou initial

PSADT : PSA Doubling Time

pT : Stade anatomopathologique de la pièce opératoire

R+ : Marge chirurgicale positive

R- : Marge chirurgicale négative

RR : Risque Relatif

T : Tumeur primitive

TNM : Tomodensitométrie

TT : Territoire Tertiaire

VS : Vésicules Séminales

1. Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) se situe au premier rang des cancers chez l'homme avec environ 71 000 nouveaux cas estimés en 2011 en France métropolitaine et ce nettement devant les cancers du poumon (27 500 cas) et du côlon-rectum (21 500 cas). Il représente ainsi 34 % de l'ensemble des cancers incidents masculins, avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale estimé à 125,8 pour 100 000 hommes.

La mortalité observée sur la période 2005-2009, est en moyenne de 8950 décès par cancer de la prostate chaque année soit un taux standardisé à la population mondiale de 11,3 décès pour 100 000 hommes (1).

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du CaP localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les pathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques (2).

Si l'objectif de la prostatectomie radicale est de guérir le patient, il est indispensable d'effectuer un suivi afin de détecter une possible récurrence biologique. Cette récurrence est définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/mL (3).

La présence d'une rechute biologique après prostatectomie radicale conduit souvent à un traitement de rattrapage. En cas de récurrence locale, une radiothérapie de la loge de prostatectomie peut être proposée (4), (5), (6). Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique de plus de 12 mois, un PSADT supérieur à 10 mois sans envahissement ganglionnaire ou envahissement des vésicules séminales et un score de Gleason inférieur ou égal à 7 (4). La radiothérapie de rattrapage apporte un bénéfice en terme de survie globale (7). La radiothérapie avec une dose ≥ 66 Gy permet une survie sans rechute biologique à 5 ans de 60 à 70 % (5). Ces traitements s'ils peuvent être efficaces ne sont pas dénués d'effets indésirables (8).

La radiothérapie peut également être proposée comme traitement adjuvant à la prostatectomie lorsque les risques de récurrence locale sont jugés importants.

Ainsi, plusieurs facteurs de risque de récurrence biologique après prostatectomie totale ont été identifiés depuis 30 ans avec pour objectif de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant par radiothérapie. Parmi ces facteurs, la présence de marges chirurgicales positives semble avoir un rôle prépondérant.

L'étude de la littérature a montré un taux de récurrence biologique, en présence de marges chirurgicales positives après prostatectomie radicale, compris entre 14 et 36% à 5 ans, 46 et 60% à 10 ans et 42 et 67% à 15 ans (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16).

Certaines études ont mis en évidence l'influence de facteurs plus spécifiques. Ainsi, la localisation des marges chirurgicales (10), (11), (17), la taille des marges supérieure à 3 mm (18), (19), (20) et un nombre de marges supérieur ou égal à 2 (21), (22) sont des facteurs majeurs de récurrence biologique.

Depuis la conférence de consensus ISUP en 2009, il est recommandé de faire figurer la ou les localisations ainsi que la longueur en mm des marges positives sur le compte-rendu anatomopathologique. Cette même conférence de consensus a montré le manque d'informations sur l'influence du score de Gleason au niveau des marges positives des pièces de prostatectomie sur le taux de récurrence biologique. Il n'a donc pas été jugé utile de faire figurer ce score sur les comptes rendus d'anatomopathologie.

Cinq ans plus tard, une recherche bibliographique permet de retrouver 5 articles étudiant l'intérêt pronostique du score de Gleason au niveau des marges positives (23), (24), (25), (26), (27).

Aux vues de ce faible nombre, il nous a semblé utile d'étudier l'influence spécifique du score de Gleason des marges positives sur la survie sans récurrence biologique.

Ainsi, la confirmation de l'influence du score de Gleason au niveau des marges chirurgicales sur la rechute biologique pourrait permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant.

2. Etat des connaissances sur les facteurs de risque de récurrence biologique après prostatectomie totale

2.1. PSA préopératoire

Le PSA, Prostate Specific Antigen, est synthétisé et sécrété par les cellules épithéliales prostatiques.

C'est en 1979 que Wang et al ont isolé pour la première fois un antigène spécifique du tissu prostatique humain à partir du sérum de lapin contenant un anticorps anti tissu prostatique. Cet antigène est uniquement retrouvé dans le tissu prostatique normal, adénomateux ou tumoral (28).

Actuellement, le PSA est le dosage de référence en matière de dépistage du cancer de la prostate, en association avec le toucher rectal, et ce depuis 25 ans (13), (29).

La valeur seuil du PSA total sérique faisant suspecter un cancer est de 4 ng/mL. Avec cette valeur, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est de 70%, sa spécificité de 90% (2). La valeur prédictive positive du PSA total est de 25 à 35% pour une valeur comprise entre 4 et 10 ng/mL et de 50 à 80% pour un taux supérieur à 10 ng/mL. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/mL, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés.

De nombreuses études ont mis en évidence la valeur pronostique prépondérante du PSA préopératoire (PSAi) sur la survie sans récurrence biologique chez les sujets opérés d'un cancer de prostate.

L'étude rétrospective de D'Amico et al a permis le suivi de 347 patients opérés d'une prostatectomie radicale entre 1989 et 1993 pour un stade clinique localisé. Certains patients avaient reçu une hormonothérapie adjuvante. A 2 ans, la récurrence biologique était de 28%. Un PSAi de 20 ng/mL ou plus était le principal facteur pronostique de récurrence biologique ($p < 0,0001$) en analyse multivariée (30).

De même, l'étude rétrospective de l'équipe de Cleveland a suivi 423 patients présentant un cancer de la prostate avec stade clinique T1 ou T2 traité par prostatectomie radicale entre 1987 et 1993. Le PSAi était un facteur de risque d'envahissement ganglionnaire ($p < 0,001$). Aucun patient avec PSAi ≤ 4 ng/mL n'avaient d'invasion des ganglions et seulement 4% des patients avec PSAi entre 4 et 20 ng/mL avaient une invasion ganglionnaire. Le PSAi était également un facteur de risque de marges chirurgicales positives ($p < 0,001$). En analyse univariée ($p < 0,001$) et multivariée ($p < 0,006$), le PSAi était le principal facteur de risque de récurrence biologique et de récurrence clinique aussi bien locale qu'à distance (31).

Ces résultats à court terme sont confirmés par l'ensemble de la littérature (32), (33), (34), (35), (36).

De nombreuses études ont également démontré le rôle pronostique du PSA sur la rechute biologique sur de larges cohortes avec un recul de 7 à 15 ans.

Catalona et al ont étudié une large cohorte de 1778 patients opérés d'une prostatectomie totale entre mai 1983 et août 1997. Cette étude évaluait les facteurs de récurrence biologique avec un recul de 7 ans. Dix-neuf pour cent des patients (338 patients) ont eu une récurrence biologique à 7 ans. L'absence de récurrence biologique à 7 ans était de 93% pour un PSAi entre 0 et 2,5 ; 88% pour un PSAi entre 2,6 et 4 ; 76% pour un PSAi entre 4,1 et 9,9 et 49% pour un PSAi supérieur ou égal à 10. En analyse multivariée, le PSAi était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique avec un risque relatif de 2,7 (2,1-3,5) pour un PSAi ≥ 10 (14).

Enfin, l'étude rétrospective de l'équipe du Johns Hopkins Hospital a suivi 2494 patients opérés d'une prostatectomie radicale entre avril 1982 et février 1999 avec un recul maximal de 15 ans. Presque 10% des patients (234 patients) ont présenté une récurrence biologique. L'analyse de Kaplan-Meier montrait à 5 ans, 10 ans et 15 ans, une absence de récurrence biologique de respectivement 92%, 85% et 79% (Figure 1). Le PSAi était un facteur de risque de récurrence biologique. A 5 ans, 10 ans et 15 ans, la survie sans récurrence biologique était de 89%, 79% et 75% pour un PSAi compris entre 4,1 et 10 ng/mL ; 73%, 57% et 54% pour un PSAi compris entre 10,1 et 20 ng/mL. La survie sans récurrence biologique des différents groupes de PSAi était statistiquement différente ($p < 0,01$) (15).

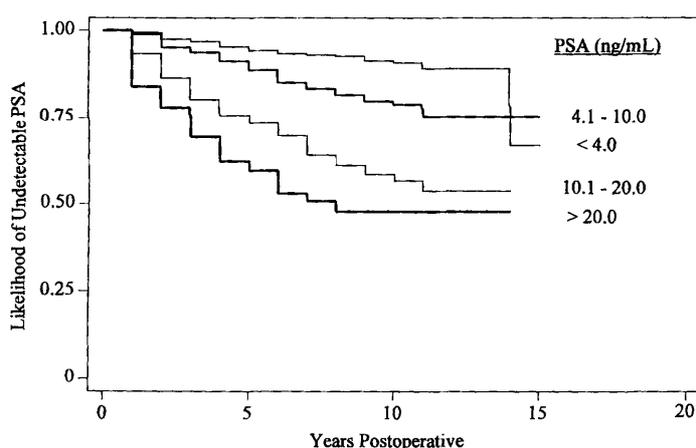


Figure 1 d'après Han : Courbe de survie évaluant la récurrence biologique en fonction du PSA préopératoire classé en 4 groupes : inférieur à 4, entre 4,1 et 10, entre 10,1 et 20 et supérieur à 20 (ng/mL).

D'autres études sur 15 ans montraient des résultats équivalents dont celle de la Mayo Clinic (16).

Au total, le PSA préopératoire est un des principaux facteurs de risque de récurrence biologique après prostatectomie totale. Ceci est démontré dans plusieurs études de taille significative et avec un recul de près de 15 ans. Il apparaît également dans certaines études comme un facteur de récurrence locale et à distance. Le PSA préopératoire permet d'identifier les patients à haut risque de récurrence biologique et la construction de modèles statistiques pronostiques. C'est en particulier l'un des facteurs préopératoires qui entre dans la construction du modèle prédictif de D'Amico (Bas risque avec PSA inférieur ou égal à 6, risque intermédiaire avec PSA égal à 7 et haut risque avec PSA supérieur ou égal à 8).

2.2. Stade clinique

2.2.1. Détermination du stade clinique

2.2.1.1. Toucher rectal (2)

Le toucher rectal est recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate.

2.2.1.2. Imagerie du cancer de la prostate (2)

Echographie prostatique :

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique et reste l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate.

TDM :

L'examen tomodensitométrique abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire.

IRM prostatique :

L'IRM prostatique fonctionnelle doit être multiparamétrique et associe les séquences morphologiques T2 (plans axial et sagittal) aux séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion

Indications de l'IRM :

- Détection tumorale après une première série de biopsies négatives

En cas de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, la réalisation d'une IRM avant des nouvelles biopsies prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes.

- Détection tumorale avant une première série de biopsies

La détection tumorale par IRM avant une première série de biopsies est en cours d'évaluation.

- Planification thérapeutique

La cartographie tumorale obtenue peut aider à la planification du traitement avant chirurgie (mode de dissection, préservation ou non des bandelettes), avant radiothérapie (franchissement de la capsule, envahissement des vésicules séminales), avant thérapie focale (contourage des lésions, évaluation précoce et tardive du traitement) ou dans le cas d'une surveillance active (éliminer une lésion agressive, monitoring des patients).

Résultats de l'IRM : données indispensables dans le compte rendu radiologique

Outre l'identification des zones suspectes de cancer, le compte rendu doit citer et identifier le siège des lésions selon un schéma spécifique et donner le score ESUR (de suspicion tumorale) (37).

2.2.1.3. TNM

On utilise actuellement la classification TNM modifiée en 2010 pour classer les tumeurs prostatiques (38) :

T0 : Absence de tumeur

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie :

- T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
- T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA

T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : Extension extra-capsulaire
- T3b : Extension aux vésicules séminales

T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

2.2.2. Influence du stade clinique

La revue de la littérature met en évidence des résultats discordants sur l'influence du stade clinique sur la récurrence biologique après prostatectomie radicale.

L'étude de Catalana et al sur 1778 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire bilatéral, s'intéressait également au stade clinique comme facteur de risque de récurrence biologique. Cette étude admettait un PSA à 0,3 ng/mL comme seuil de récurrence biologique. Elle montrait une absence de récurrence à 7 ans de 79% pour un stade cT1, 66% pour un cT2 et 44% pour un cT3 (Figure 2) (14).

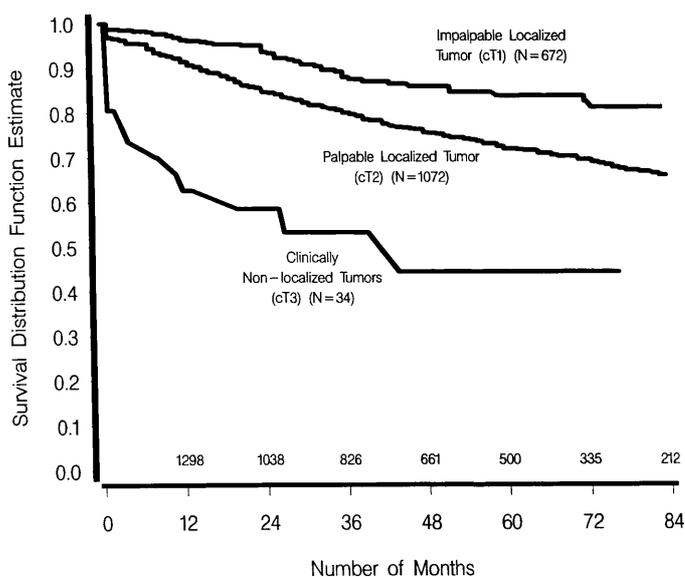


Figure 2 d'après Catalana : Courbe de survie sans récurrence biologique à 7 ans après prostatectomie radicale, en fonction du stade clinique classé en 3 catégories : cT1, cT2, cT3

L'étude rétrospective de Hull a étudié une population de 1000 patients avec un cancer de prostate classé T1 ou T2 opérés d'une prostatectomie radicale entre 1983 et 1998 avec un suivi à 10 ans. Aucun patient n'avait eu de traitement néo-adjuvant. En analyse univariée, le risque relatif de récurrence biologique était de 2,91 pour une tumeur T2b, et de 3,02 pour une tumeur T2c ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, les tumeurs T2b et T2c avaient un risque

relatif de 2,47 ($p < 0,0003$) et 1,91 ($p > 0,0304$) de récidiver par rapport aux tumeurs T1c. Le stade clinique était un facteur de risque indépendant de récurrence biologique ($p < 0,0071$) (39).

Enfin, l'étude de la Mayo Clinic a suivi 904 patients opérés d'une prostatectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral entre janvier 1987 et décembre 1991. En analyse univariée, le stade clinique était un facteur de récurrence biologique ($p < 0,001$). Après la création d'un modèle de prédiction de récurrence biologique avec comme variable : PSA, Score de Gleason et DNA ploïdie, le stade clinique n'était pas un facteur prédictif suffisamment puissant ($p = 0,090$) (40).

Des études plus récentes sur de larges cohortes ont montré le manque de puissance du stade clinique comme facteur prédictif de récurrence biologique. Les études de Magheli (41) sur 8658 patients opérés d'une prostatectomie pour une tumeur classée cT1 et de Reese (42) sur 4899 patients opérés pour une tumeur cT1 ou cT2 ont prouvé en analyse multivariée l'absence d'indépendance du stade clinique.

Le stade clinique n'apparaît pas comme un facteur prédictif puissant de récurrence biologique dans la littérature. Mais il reste néanmoins déterminant dans le modèle prédictif de D'Amico.

2.3. Score de Gleason

2.3.1. Définition

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 (43) et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP (44). Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope (Figure 3).

- Notation de 1 : les cellules cancéreuses sont morphologiquement proches des cellules prostatiques saines. Les glandes sont petites, bien formées, proches les une des autres. Aspect d'adénocarcinome bien différencié.
- Notation de 2 : les glandes sont bien formées mais elles sont plus larges et plus espacées, impliquant un épaississement du stroma. Aspect d'adénocarcinome moyennement différencié.
- Notation de 3 : les cellules cancéreuses forment toujours une glande bien définie, mais elles ont envahi le tissu prostatique voisin. Les tumeurs ayant reçu une notation de 3 sont moyennement différenciées. Une notation de 3 est jugée favorable, puisqu'elle signifie que le cancer est moins agressif.
- Notation de 4 : les cellules tumorales envahissent le tissu prostatique voisin. Les glandes sont peu identifiables. Aspect d'adénocarcinome peu différencié.
- Notation de 5 : les cellules cancéreuses ne forment plus de glande organisée et ressemblent plutôt à des cellules très anormales dont l'organisation est aléatoire. Les tumeurs ayant reçu une notation de 5 sont peu différenciées. Une notation de 5 est jugée moins favorable, puisqu'elle signifie que le cancer est plus agressif.

Pour attribuer le score de Gleason, le pathologiste analyse un prélèvement biopsique de la tumeur au microscope afin d'identifier les deux types de modèles de croissance glandulaire les plus courants dans la tumeur. Il attribue une notation à chacun de ces deux modèles. Il additionne ensuite les deux notations pour obtenir le score de Gleason. Par exemple, si la notation attribuée au modèle de croissance le plus courant est de 3 et que la notation du modèle de croissance qui arrive au 2^e rang est de 4, le score de Gleason sera de 3+4 soit 7.

Le score de Gleason se situe toujours entre 6 et 10. Plus la cote est élevée, plus la tumeur est agressive. La plupart des tumeurs cancéreuses de la prostate sont de bas grade et de grade intermédiaire (cote de Gleason de 6 ou 7). On n'attribue habituellement pas de cote inférieure à 6, car il est difficile pour le pathologiste de déterminer avec certitude qu'une tumeur de bas grade est cancéreuse.

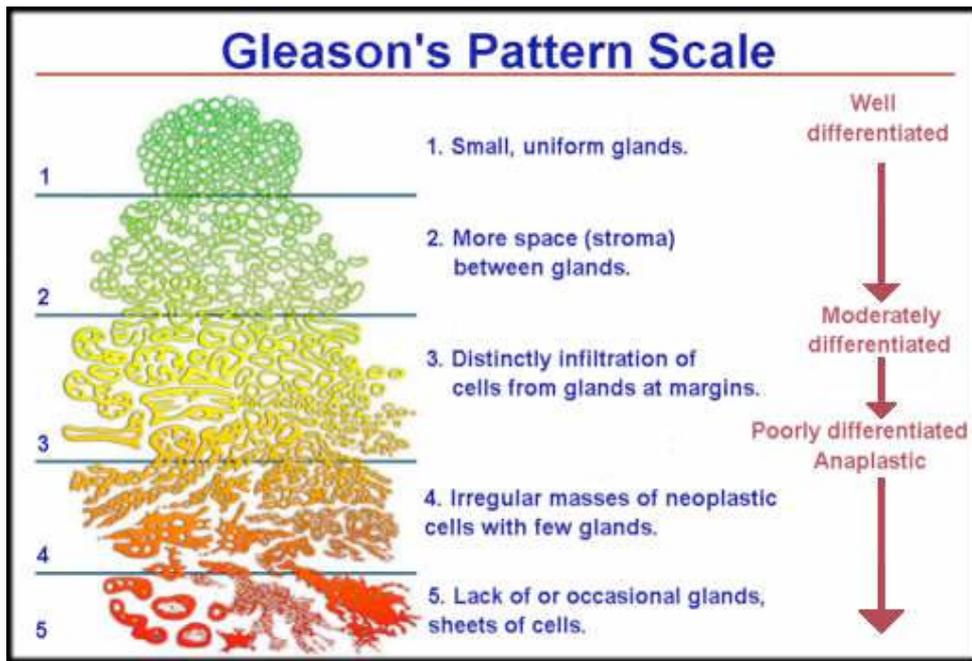


Figure 3 : représentation histologique du score de Gleason

2.3.2. Score de Gleason des biopsies prostatiques

2.3.2.1. Influence du score de Gleason des biopsies prostatiques

La biopsie prostatique est indiquée chez les hommes qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate (2).

L'anatomopathologiste dispose de recommandations afin d'analyser les pièces et d'en donner les résultats (45). L'une des données principales est le score de Gleason dont on doit préciser le grade prédominant. Sur les biopsies, le score de Gleason s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif. Par convention, il n'y a pas de grade 1 ou 2 sur les biopsies (46).

L'étude rétrospective de Hull étudiait 1000 patients présentant un cancer prostatique T1 ou T2 et opérés d'une prostatectomie entre juin 1983 et avril 1998. Le suivi moyen était de 53,2 mois avec un taux de récurrence de 14,7%. En analyse univariée, les patients avec un GS de 7 et 8-10 avaient un risque relatif de 5,79 et 13,88 par rapport aux patients GS 5-6 de présenter une récurrence biologique ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, ce risque était de 2,6 ($p < 0,0001$) pour les GS 7 et de 3,21 ($p < 0,0002$) pour les GS 8-10 de récidiver. Le score de Gleason des biopsies prostatiques était un facteur de risque indépendant de récurrence biologique ($p < 0,0001$) (39).

L'équipe de Toulouse a étudié 83 patients traités par prostatectomie radicale pour un adénocarcinome limité à la prostate entre janvier 1994 et janvier 1998. Le suivi médian était de 36 mois. L'étude a montré en analyse univariée que le taux de récurrence était de 42% pour un GS < 7 et de 58% pour un GS ≥ 7 ($p=0,04$). Le score de Gleason sur les biopsies était le seul facteur préopératoire renseignant le clinicien sur la progression biologique secondaire (47).

L'étude de D'Amico sur 347 patients, montrait que le score de Gleason des biopsies était un facteur de risque indépendant de récurrence biologique ($p < 0,01$). Cependant, il était moins significatif que le PSAi (30).

2.3.2.2. Classification de D'Amico

D'Amico a ainsi proposé une classification des formes localisées de cancer de la prostate en fonction de leur risque évolutif. Cette classification fait référence aujourd'hui (30). Elle s'appuie sur les 3 facteurs pronostiques que nous venons de voir. Elle établit 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

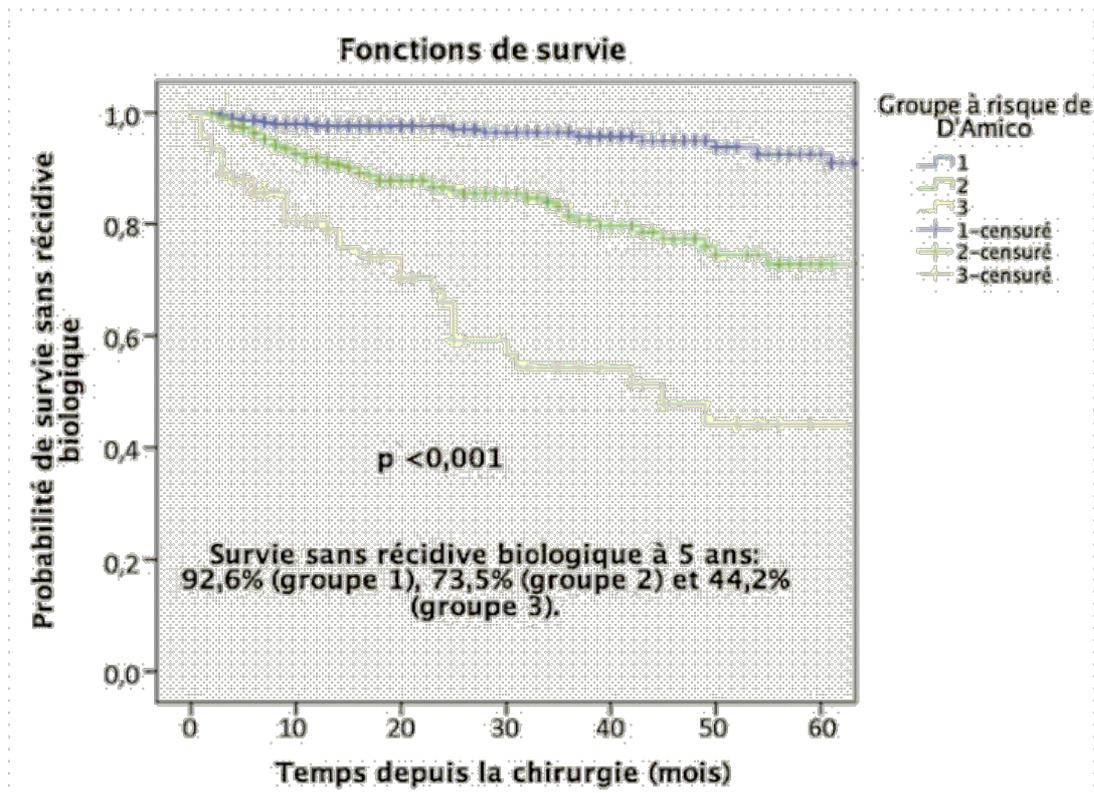


Figure 4 d'après D'Amico : Courbes de survie sans récurrence biologique à 5 ans en fonction du risque de progression classé en 3 catégories : risque faible (en bleu), risque intermédiaire (en vert) et risque élevé (en gris)

Les 3 groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

Le cancer de la prostate localisé à faible risque :

- Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10
- TNM : $\leq T2a$ (et)
- Score de Gleason : ≤ 6 (et)

Le cancer de la prostate à risque intermédiaire :

- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20
- TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)

Le cancer de la prostate localisé à risque élevé :

- Valeur du PSA (ng/ml) : > 20
- TNM : \geq T2c (ou)
- Score de Gleason : \geq 8 (ou)

2.3.3. Le score de Gleason de la tumeur prostatique

Le score de Gleason de la pièce opératoire est une des données indispensables à analyser. Les recommandations indiquent que le GS doit être indiqué pour chaque foyer, en précisant le pourcentage de chaque grade (45). Le GS sur les prostatectomies s'établit en additionnant les 2 grades les plus représentés. En cas de haut grade (4 ou 5) minoritaire par rapport aux 2 autres, il faut l'inscrire en mentionnant la présence d'un territoire tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul du score. En cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5%), on n'en tient pas compte dans le score (46).

Le GS de la tumeur prostatique est l'un des principaux facteurs prédictifs de récurrence après prostatectomie radicale.

Le GS allait de 2 à 10, mais depuis sa révision en 2005, le GS des tumeurs prostatiques va de 5 à 10 (44). On peut diviser ce score en 3 groupes pronostiques : GS = 5-6 ; GS = 7, GS = 8-10.

2.3.3.1. Score de Gleason entre 5 et 6

Depuis la révision du score de Gleason, les GS 2,3 et 4 ont disparu. Il est donc difficile d'interpréter les résultats des études antérieures à cette date pour l'interprétation de cette catégorie.

Plusieurs études de l'équipe du Johns Hopkins Hospital se sont intéressées à cette catégorie.

La première a étudié 7869 patients opérés d'une prostatectomie totale entre 1982 et 2011. Elle s'intéressait au score de Gleason révisé comme facteur pronostique de récurrence biologique. L'ensemble des pièces opératoires a été relu pour réévaluer le GS. 3548 avaient un GS \leq 6. La survie sans récurrence biologique de ce groupe était de 98,8% à 2 ans ($p < 0,001$). Le GS inférieur à 6 a donc un excellent pronostic (48).

La deuxième étudiait 2551 patients opérés d'une prostatectomie pour un pT2 avec GS \leq 6. Le GS était réactualisé après relecture. Le taux de récurrence biologique était de 0,3% à 5 ans, 0,9% à 10 ans et 1,3% à 15 ans. Le taux de récurrence local était de 0,1% à 5 ans, 0,5% à 10 et 15 ans pour un taux de récurrence à distance nul (49).

Dans des études plus anciennes (40), (50), (51), le taux de récurrence biologique à 10 ans pour le groupe avec GS \leq 6 était de 5 à 32% (les marges et les extensions extra-prostatiques n'étaient pas exclues dans ces études).

En conclusion, le groupe avec un score de Gleason inférieur à 6 dans la nouvelle classification de Gleason est directement corrélé à un meilleur taux de survie sans récurrence biologique et permet une meilleure définition du groupe à faible risque.

2.3.3.2. Score de Gleason à 7

Les tumeurs avec GS de 7 ont un pronostic plus péjoratif que celle avec GS de 6.

Une étude rétrospective de Tefilli et al analysait 652 patients ayant eu une prostatectomie radicale pour un cancer prostatique localisé. La survie sans récurrence biologique était de 34.5% pour les patients GS 8 ou plus, 75% pour les GS 7, et 91.2% pour les GS 6 ou moins, avec un suivi moyen de 34,2 mois ($p = 0,0001$). En analyse multivariée, après ajustement sur le PSA (10 ou moins ou plus de 10 ng/mL) et le stade pathologique, le score de Gleason (6 ou moins, 7, 8 ou plus) était un facteur pronostique de récurrence biologique ($p = 0.0001$) (52).

L'équipe du Johns Hopkins dans son étude rétrospective sur 15 ans a montré que la survie sans récurrence biologique des patients GS 7 était de 73% à 5 ans, de 54% à 10 ans, de 48 % à 15 ans. Il existait une différence significative sur la survie sans récurrence biologique par rapport au groupe GS 6 ($p < 0,001$) (Figure 5) (12).

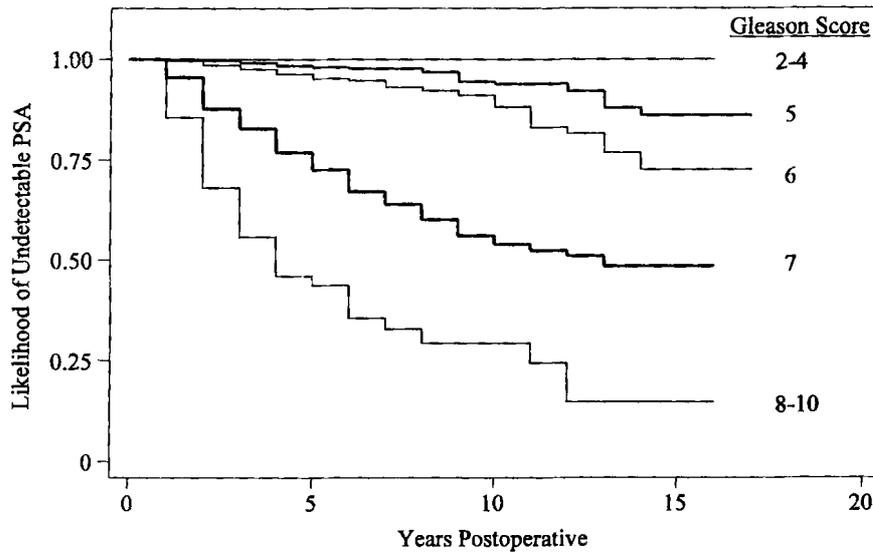


Figure 5 d'après Epstein : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction du score de Gleason pathologique classé en 5 catégories : GS compris entre 2 et 4, GS à 5, GS à 6, GS à 7 et GS compris entre 8 et 10

Etant donné le mauvais pronostic lié au grade 4, on s'attendrait à voir une différence entre le groupe GS 3+4 et le groupe GS 4+3. De nombreuses études ont étudié la différence entre le groupe GS 3+4 et le groupe GS 4+3.

Dans l'étude de l'équipe du Johns Hopkins Hospital, la survie sans récurrence biologique à 5 ans, 10 ans et 15 ans était de 81%, 60%, 59% pour le groupe GS 3+4 et de 53%, 33%, 33% pour le groupe GS 4+3. Il existait une différence significative entre ces 2 groupes avec une meilleure survie sans récurrence biologique pour le groupe GS 3+4 ($p < 0,001$) (Figure 6) (12).

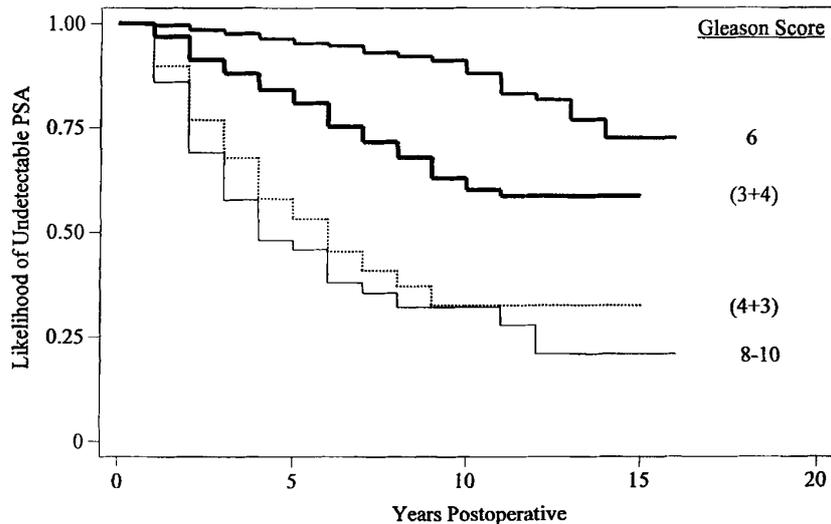


Figure 6 d'après Epstein : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction du score de Gleason pathologique classé en 4 catégories : GS à 6, GS 3+4, GS 4+3 et GS compris entre 8 et 10

Chan et al ont étudié 570 patients ayant eu une prostatectomie totale avec un GS 7 sans envahissement ganglionnaire, ni invasion des VS, ni territoire tertiaire. Le risque de récurrence biologique à 5 ans était de 15% pour le groupe GS 3+4 et 40% pour le groupe 4+3. Le groupe GS 4+3 était significativement lié à un risque de progression biologique. Un GS de 4+3 contre un GS de 3+4 était un facteur de risque de récurrence à distance ($p = 0,002$) mais pas de récurrence locale (53).

Une étude de l'équipe du Johns Hopkins Hospital, plus récente, a étudié 7869 patients ayant eu une prostatectomie totale. Le GS a été établi ou relu selon les modifications de 2005. Elle concluait à un pronostic plus favorable pour le groupe GS 3+4. En effet, le taux de survie sans récurrence biologique à 2 ans était de 93,6% (48).

Au final, on peut séparer les patients avec un GS 7 en 2 groupes pronostiques différents. Le groupe 3+4 ayant un meilleur pronostic en terme de récurrence biologique que le groupe 4+3 ainsi qu'en terme de récurrence à distance.

2.3.3.3. Score de Gleason entre 8 et 10

Un GS compris entre 8 et 10 est retrouvé le plus souvent dans les tumeurs agressives et retrouvé à un stade avancé. 70% à 91% des patients avec GS entre 8 et 10 ont une extension extraprostatique (52), (54).

L'étude de l'équipe du Johns Hopkins Hospital montrait que la survie sans récurrence biologique était de 44% à 5 ans, de 29% à 10 ans et de 15% à 15 ans. L'analyse de Kaplan-Meier montrait une différence significative pour le groupe GS 8-10 en terme de récurrence biologique (Figure 7) (15).

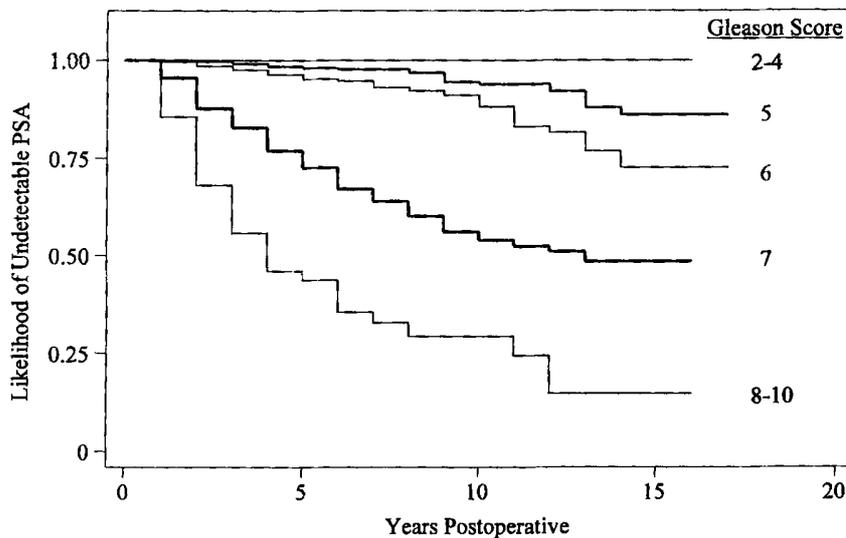


Figure 7 d'après Han : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction du score de Gleason pathologique classé en 5 catégories : GS compris entre 2 et 4, GS à 5, GS à 6, GS à 7 et GS compris entre 8 et 10

Plusieurs études rapportaient également, que le GS compris entre 8 et 10 lorsqu'il était limité à la prostate, avait un meilleur pronostic. Le taux de survie sans récurrence biologique variait de 62% à 100% (54), (52), (55).

2.3.3.4. Territoire tertiaire

Etant donné la plus grande quantité de tumeur prostatique disponible pour l'analyse anatomopathologique, on retrouve dans de nombreux cas plus de 2 grades. Dans leur étude anatomopathologique sur une série de 101 prostatectomie, Aihara et al ont trouvé une moyenne de 2,7 grades différents par prostate et plus de 50% des cas avec au moins 3 grades (56).

Une étude rétrospective européenne a étudié l'influence du TT sur la récurrence sur 11226 patients ayant eu une prostatectomie radicale entre juin 2001 et février 2013. 2396 patients (22,4%) avaient un TT. Le TT était un facteur indépendant de récurrence biologique (HR = 1,43, $p < 0,001$). Une analyse plus précise montrait que le TT influait de manière significative sur les patients avec GS = 7 (3+4 ou 4+3) mais pas sur ceux avec un GS = 6 ou moins (57).

Whittemore et al ont étudié plus spécifiquement l'impact d'un TT = 5 sur une population de 214 patients opérés d'une prostatectomie avec un GS = 7 (3+4 ou 4+3) et un TT à 5. Les patients GS = 7 avec TT à 5 avaient un stade pathologique plus élevé que les patients GS = 7 sans TT ($p < 0,001$). Ils étaient statistiquement liés aux facteurs anatomopathologiques (EEP, invasion des VS, $p < 0,05$). Le TT = 5 était un facteur indépendant de récurrence biologique ($p < 0,0005$) avec un temps moyen de récurrence de 54 mois comparé à 128 mois sans TT (58).

Enfin, l'équipe d'Epstein a étudié le même phénomène en comparant 227 patients avec TT à 604 patients sans TT après prostatectomie radicale. Un GS 3 + 4 avec TT à 5 présentait un stade pathologique plus important qu'un GS 3 + 4 sans TT ($p = 0.012$). Un GS 4 + 3 avec TT à 5 était moins lié à une absence d'EEP qu'un GS 4 + 3 ($p = 0.02$) et était plus souvent lié à une absence d'envahissement ganglionnaire qu'un GS 4 + 4 ($p = 0.027$). Cependant, un GS 4 + 4 avec TT à 5 était indiscernable d'un GS 4 + 4 (59).

Les différentes études s'accordaient sur l'influence du TT sur des tumeurs avec un GS à 7. Les recommandations actuelles incitent donc à faire figurer le territoire tertiaire pour un grade 4 ou 5 sur le compte-rendu anatomopathologique.

2.4. Volume tumoral

Le volume tumoral est un paramètre mesuré en routine et doit figurer dans le compte-rendu anatomopathologique selon les recommandations de l'ISUP (60). Il n'existe pas de méthode de mesure standardisée, mais la plus fréquente est la mesure du grand axe de chaque foyer.

Il existe un consensus pour dire que le volume tumoral a un lien avec le score de Gleason de la tumeur prostatique, les marges de résection, le stade pathologique et la progression après prostatectomie. Cela a été montré par McNeal sur une série de 200 patients. Cependant, le volume n'apparaissait pas comme facteur indépendant de récurrence(36).

La question est donc de savoir si le volume tumoral est un facteur indépendant de récurrence après appariement des autres facteurs.

L'étude d'Epstein a analysé 185 patients, ayant eu une prostatectomie totale pour stade localisé à la prostate. Le suivi était de 5 ans, avec une récurrence de 31% (58 patients). En analyse univariée, le volume tumoral était un facteur prédictif de récurrence biologique, locale et à distance mais pas en analyse multivariée (61).

Stamey a étudié 379 patients ayant eu une prostatectomie totale entre 1983 et 1992. Il s'est intéressé à 8 paramètres morphologiques dont le volume tumoral. Celui-ci était mesuré par analyse informatique selon la méthode décrite par McNeal (61). Le volume moyen était de 4,6 cm³, le suivi moyen de 3 ans. Le taux de survie sans récurrence biologique était de 86% pour un volume compris entre 0,5 et 2 cm³, de 61% entre 2 et 6 cm³, 33% entre 6 et 12 cm³ et 3% pour un volume supérieur à 12 cm³. En analyse univariée, le volume tumoral était le facteur le plus prédictif. En analyse multivariée, après appariement sur le PSA, les marges positives, l'extension extra-capsulaire et l'invasion des vésicules séminales, le volume tumoral était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique ($p < 0,001$) (62).

Ohuri et al ont étudié 500 patients ayant eu une prostatectomie pour un stade clinique T1 à T3. Le volume tumoral n'était pas un facteur indépendant de récurrence après appariement sur le score de Gleason, l'extension extra-prostatique et l'invasion des séminales (63).

De même, une étude rétrospective européenne sur 595 patients opérés d'une prostatectomie totale entre 1993 et 2011, analysait le volume tumoral et le volume tumoral de haut grade. La survie sans récurrence biologique à 2 ans était de 93% dans le groupe avec tumeur pT2-pT3a et de 60% dans le groupe $> pT3b$. En analyse multivariée, le volume tumoral n'était pas un facteur de récurrence ($p > 0,05$) alors que le volume tumoral de haut grade l'était ($p < 0,001$) (64).

Au final, la littérature n'a pas tranché sur l'influence du volume tumoral sur la survie sans récurrence biologique. Il existe cependant de nouvelles perspectives avec la possibilité de mesures plus précises : mesures assistées par informatique et mesure du volume de haut grade de la tumeur.

2.5. Stade anatomopathologique

2.5.1. Stade pathologique de la tumeur prostatique

On utilise actuellement la classification TNM modifiée en 2010 pour classer les tumeurs prostatiques (23) :

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T2 : tumeur limitée à la prostate :

- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes

T3 : extension au-delà de la capsule :

- T3a : extension extra-capsulaire uni-ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).

L'influence du stade pathologique n'est pas clairement déterminée dans la littérature.

Parmi les grandes études on retrouve une absence de consensus.

L'étude rétrospective de Catalona sur 1778 patients opérés d'une prostatectomie totale, s'est intéressée à l'influence du stade anatomopathologique de la pièce opératoire (pT). Ainsi, 64,2% des patients présentaient un pT1 ou un pT2. L'absence de récurrence biologique à 7

ans était de 81% pour les stades pT1 ou pT2, 76% pour les stades pT3a/pT3b, 19% pour les stades pT3b. Le stade tumoral était le meilleur facteur pronostique de récurrence biologique ($p > 0,0001$) (14).

De même, l'équipe du Johns Hopkins Hospital en étudiant 2404 patients opérés d'une prostatectomie radicale, s'intéressait au stade pathologique avec un suivi sur 15 ans. L'analyse de Kaplan-Meier montrait une influence du stade pT sur la survie sans récurrence biologique statistiquement significative. Ceci se confirmait sur la survie des différents groupes à 5, 10 et 15 ans (Tableau 1) (15).

Variable	Actuarial Percentage (95% CI)		
	5 Year	10 Year	15 Year
TNM			
T1a	100	100	100
T1b	90 (83-95)	85 (76-91)	75 (58-86)
T1c	91 (88-93)	76 (48-90)	76*(48-90)
T2a	86 (83-88)	75 (71-79)	66 (59-72)
T2b	75 (70-79)	62 (56-68)	50 (41-58)
T2c	71 (61-79)	57 (45-68)	57 (45-68)
T3a	60 (45-72)	49 (34-63)	NA

Tableau 1 d'après Epstein : Survie sans récurrence biologique à 5, 10 et 15 ans après prostatectomie radicale en fonction du stade pathologique

En revanche, l'étude rétrospective de Lerner a mis en évidence que sur les 904 patients opérés d'une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire bilatéral, 7% présentaient un pT1a/b, 26% un pT2a et 67% un pT2b/c. En analyse univariée, le stade pathologique n'était pas un facteur pronostique de récurrence biologique ($p = 0,08$) (Figure 7) (40).

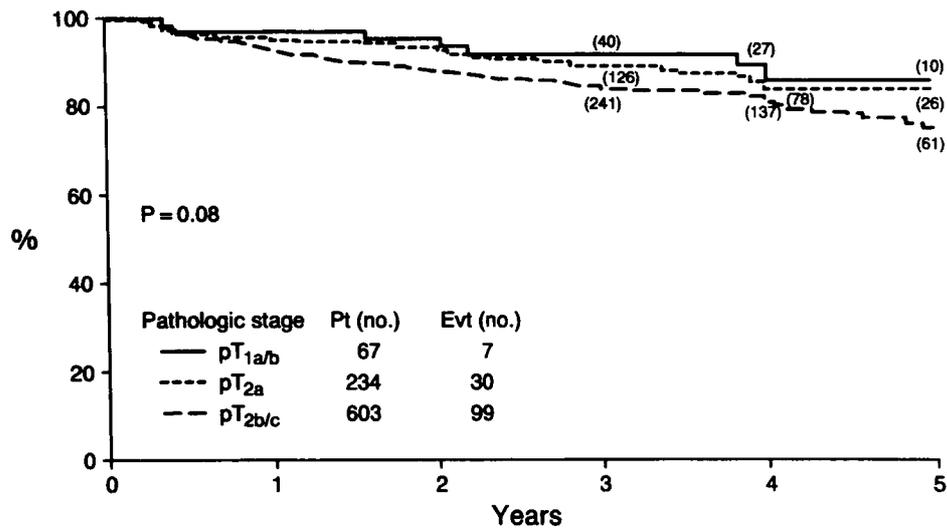


Figure 8 d'après Lerner : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction du stade pathologique ($p = 0,08$) défini en 3 catégories : pT1a/b, pT2a, pT2b/c

Quelques études européennes ont aussi montré les limites du stade pathologique. L'étude prospective de Malavaud et al étudiait l'influence du stade pathologique de la tumeur. Sur les 83 patients opérés d'une prostatectomie radicale entre 1994 et 1998, 20% des pT2 présentait une récurrence contre 80% des pT3a ou b. Dans cette étude, le stade pathologique n'était pas un facteur prédictif de la récurrence biologique à 5 ans (47).

Au final le stade pathologique ne semble pas être un facteur déterminant de la récurrence biologique.

2.5.2. Stade ganglionnaire

La classification TNM (38) définit le statut ganglionnaire sur les pièces opératoires de la manière suivante :

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2\text{cm}$ (optionnel)

L'incidence de l'envahissement ganglionnaire dans les prostatectomies radicales a diminué depuis 30 ans. Entre 1982 et 1988, 8,5% des patients traités avaient un envahissement ganglionnaire. Ils n'étaient plus que 4,4% au milieu des années 90 et près de 1% actuellement (65). Catalona et Smith ont rapporté une incidence de 1,7% d'envahissement ganglionnaire dans une série de 1778 patients (14).

Cette diminution a entraîné un débat sur la nécessité d'un curage ganglionnaire systématique. Actuellement, il est recommandé d'effectuer un curage ganglionnaire seulement pour les patients à risque intermédiaire et élevé (2).

Toutes les études reconnaissent l'influence de l'envahissement ganglionnaire sur la survie sans récidive biologique.

Dans la même étude de Catalona et Smith, la survie sans récidive biologique à 7 ans était de 19% pour le groupe N+. Le risque relatif de récidive biologique chez les patients N+ était de 5,8 ($p < 0,0001$) (Figure 8).

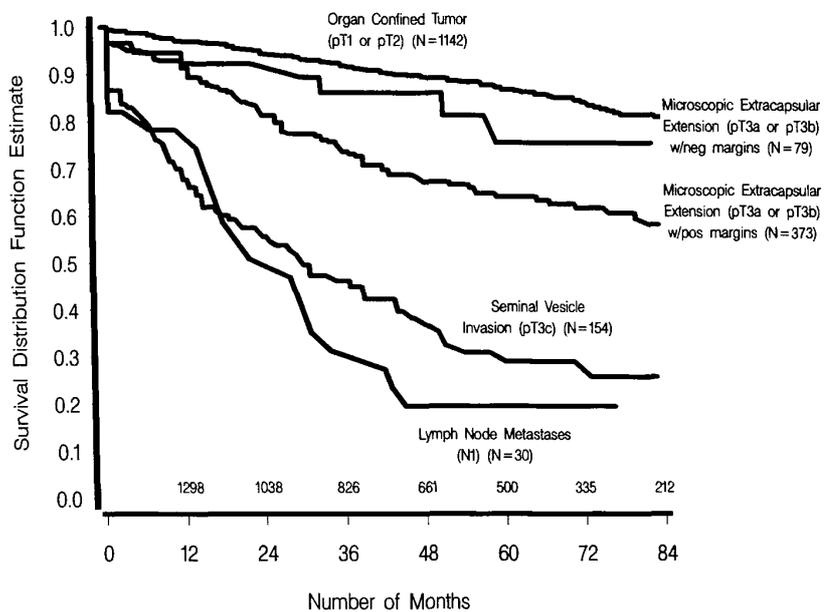


Figure 9 d'après Catalona et Smith : Survie sans récidive biologique à 7 ans en fonction du stade pathologique classé en 5 catégories : pT1/2, pT3a/b R-, pT3a/b R+, pT3c et N+

L'étude de Stamey étudiait 379 patients traités par prostatectomie radicale entre août 1983 et juillet 1992. Le taux de survie sans récurrence biologique était à 3, 5 et 7 ans de 66%, 61% et 59%. Un stade ganglionnaire positif était un facteur prédictif de récurrence biologique ($p < 0,01$) (62).

L'équipe du Johns Hopkins Hospital a également montré l'influence du statut ganglionnaire, dans une étude sur 15 ans de 2404 patients ayant eu une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire bilatéral. Près de 6% des patients (135 patients) étaient N+. La survie sans récurrence biologique des patients N+ était de 26% à 5 ans, 10% à 10 ans, 0% à 15 ans (15).

Enfin, Hull et al ont étudié le statut ganglionnaire sur 100 patients. Ils ont montré également l'influence du statut ganglionnaire sur la survie sans récurrence biologique. En analyse univariée, le risque relatif était de 8,99 de récidiver pour le groupe N+ par rapport au groupe N- ($p < 0,0001$). Ce risque était de 3,31 en analyse multivariée ($p < 0,0001$). Le statut ganglionnaire était donc un facteur de risque indépendant de récurrence biologique (39).

Il existe un consensus sur l'influence du statut ganglionnaire sur la survie sans récurrence biologique. Ceci a une influence directe sur le traitement car tout statut ganglionnaire positif implique la discussion d'un traitement adjuvant après chirurgie (2).

2.5.3. Invasion des vésicules séminales

L'invasion des vésicules séminales (VS) correspond à une infiltration tumorale de la musculature des vésicules séminales (65). Cela correspond d'après la classification TNM révisée en 2010 à une extension extra-capsulaire associée à une extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale soit un T3b (38).

Dans les études contemporaines avec des séries de patients ayant une invasion des VS associée à une absence d'envahissement ganglionnaire, la survie sans récurrence biologique à 5 ans va de 5 à 60% avec une moyenne à 34% (30), (14), (11), (66).

L'étude rétrospective de Hull et al a analysé 1000 patients avec un cancer de prostate classé T1 ou T2, opérés d'une prostatectomie radicale entre 1983 et 1998. A 10 ans, 37,4% des patients présentaient une survie sans récurrence biologique. En analyse univariée, le RR de récurrence biologique était de 8,04 ($p < 0,0001$) pour le groupe invasion des VS par rapport au groupe sans invasion de VS. En analyse multivariée, le RR de récurrence était de 2,61 ($p <$

0,0001). Il s'agissait de l'un des principaux facteurs pathologiques indépendants de récurrence biologique avec les marges positives et l'envahissement ganglionnaire (39).

L'étude rétrospective de l'équipe du Johns Hopkins Hospital avec suivi à 15 ans de 2404 patients présentait 5% de patients avec invasion des VS. La survie sans récurrence biologique des patients avec invasion des VS était de 48% à 5 ans, 30% à 10 ans et 17% à 15 ans (15).

Une étude plus récente de Salomon et al s'est intéressée aux facteurs de progression dans une population européenne et américaine de 137 patients opérés d'une prostatectomie totale avec invasion isolée des VS entre 1998 et 2001. Le suivi moyen était de 4,9 ans avec un taux de récurrence de 51,9%. La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 33,8% (67).

L'étude de Ohori et al a permis de classer l'invasion des vésicules séminales selon 3 voies de dissémination :

Type 1 : invasion de la gaine des canaux éjaculateurs, puis du muscle des canaux éjaculateurs, puis extension ascendante vers les VS

Type 2 : invasion directe des VS

Type 3 : métastases

Le type 3 était associé à un meilleur pronostic ($p = 0,09$) et avait la même courbe de survie que les patients avec extension extra-capsulaire sans invasion des VS. L'influence sur la récurrence de l'invasion des VS dépendait du mécanisme initial de l'envahissement des VS (68).

Une étude rétrospective australienne s'intéressait également aux mécanismes d'invasion des vésicules séminales chez 249 patients opérés d'une prostatectomie radicale avec un stade pT3 entre 2002 et 2010. Quarante six patients avaient une invasion des VS, 83% par extension directe et 13% métastatique. En analyse univariée, l'invasion des VS était un facteur prédictif de récurrence. En analyse multivariée, après appariement sur le score de Gleason et le volume tumoral, l'invasion des VS n'était pas un facteur indépendant de récurrence biologique. Le groupe avec invasion des VS par extension directe avait un taux plus important de marges positives que celui avec invasion par métastases (55% contre 0, $p = 0,022$).

L'invasion des VS sans distinction de mécanisme n'était pas un facteur de récurrence. De même, le manque de puissance de l'étude ne permettait pas de conclure sur l'influence des différents mécanismes (69).

Au final, on voit que l'invasion des vésicules séminales avec une définition claire est le plus souvent un facteur de récurrence biologique. Certaines études orientent cependant vers la nécessité de connaître le mécanisme d'invasion des VS pour conclure à l'influence de ce facteur.

2.5.4. Extension extraprostatique

Histologiquement, la capsule prostatique n'est pas bien définie (70). On définit l'extension extraprostatique (EEP) comme une tumeur étendue en dehors du tissu mou périprostatique (65).

Stamey et al ont étudié 379 patients ayant eu une prostatectomie radicale entre 1983 et 1992. 50% des patients présentaient une EEP. En analyse par régression de Cox, l'EEP n'était pas un facteur de risque de récurrence biologique ($p = 0,01$) (62).

L'étude de Roehl et al a observé 3478 patients opérés d'une prostatectomie radicale entre 1983 et 2003 avec un suivi de 10 ans. La survie sans récurrence biologique à 10 ans était de 68% pour l'ensemble des patients et de 62% pour les patients avec EEP sans MP ($p < 0,0001$) (Figure 9) (71).

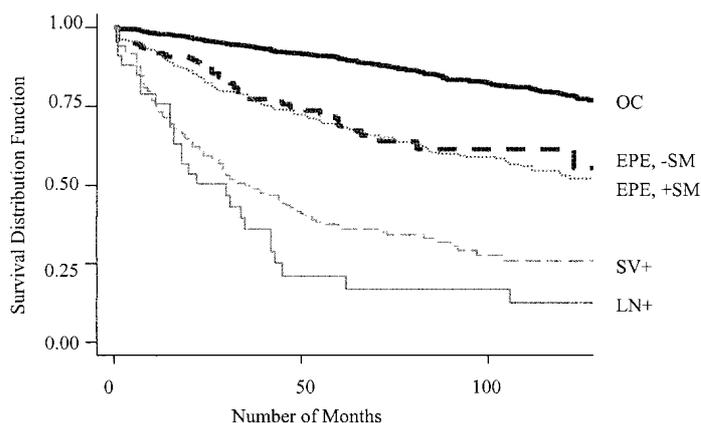


Figure 10 d'après Roehl : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction du stade pathologique ($p < 0,0001$) classé en 5 catégories : Localisé à la prostate (OC), Extension extraprostatique avec marges négatives (EPE, -SM), Extension extraprostatique avec

marges positives (EPE, +SM), Invasion des Vésicules Sémiales (SV+), Envahissement ganglionnaire (LN+)

L'étude de Hull et al montrait que sur les 1000 patients observés, 251 présentaient une EEP (25%). Dans ce groupe, la survie sans récurrence biologique était de 76,3% à 5 ans et de 71,4% à 10 ans. L'étude distinguait 2 types d'extension extracapsulaire : l'extension focale qui correspond à la présence de seulement quelques glandes en dehors de la prostate et l'extension établie qui correspond à une extension plus large. En analyse univariée, le RR de récurrence biologique pour le groupe avec EEP focale était de 3,62 par rapport au groupe sans EEP ($p < 0,0001$). Le RR de récurrence biologique pour le groupe EEP établie était de 9,8 par rapport au groupe sans EEP avec une valeur significative ($p < 0,0001$). Enfin en analyse multivariée, l'EEP était un facteur de risque indépendant de récurrence biologique ($p = 0,002$) (39).

De même, Wheeler et al ont étudié 688 patients opérés d'une tumeur T1-T2 par prostatectomie radicale avec pour objectif la détermination de la récurrence en fonction du degré d'EEP. Les patients ne présentant pas d'EEP n'ont pas eu de récurrence biologique. Parmi les patients, 271 présentaient une EEP avec une survie sans récurrence biologique à 5 ans de 87%. Les auteurs ont distingués EEP focale (type 1) et établie (type 2). L'EEP était un facteur de récurrence biologique indépendant en analyse multivariée ($p < 0,001$), en particulier le type 2 avait une progression plus importante que le type 1 (72).

Au total, la plus grande partie des études ont montré que l'EEP était un facteur de risque de récurrence biologique. Cependant, la subjectivité de la notion de capsule prostatique rend son interprétation difficile.

2.6. Marges chirurgicales

2.6.1. Définition

La marge positive est définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie (73).

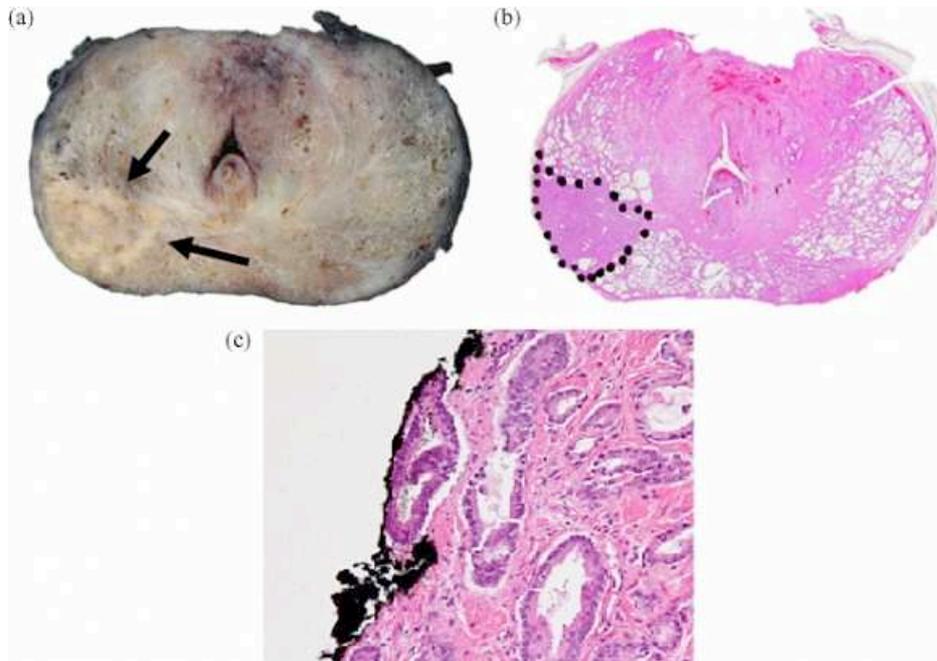


Figure 11 : (a), (b), (c) marges chirurgicales positives

2.6.2. Influence des marges positives

La recherche de marges négatives est l'objectif du chirurgien, mais cela ne garantit pas le succès de la prostatectomie. Cependant, de nombreuses études suggèrent que la présence de marges positives augmente le risque de récurrence. Des études avec de très larges cohortes ont identifié les marges positives comme un facteur pronostique indépendant de récurrence biologique.

L'équipe de la Mayo Clinic s'est intéressée à l'influence des marges positives sur la récurrence dans plusieurs études.

Blute et al ont rapporté un taux de 39% de marges positives sur plus de 2599 patients. Le taux de survie sans récurrence biologique était moins important pour les patients avec marges positives que pour ceux avec marges négatives (67% versus 84%, $p < 0.001$). En analyse multivariée, les marges positives étaient un facteur indépendant de récurrence biologique avec un HR = 1.72 ($p < 0.001$) (74).

De même, cette équipe s'est intéressée à l'influence des marges positives sur la survie sans récurrence biologique chez 11729 patients ayant eu une prostatectomie entre 1990 and 2006. 3651 (31.1%) patients étaient R+. Le suivi moyen était de 8,2 ans. La survie sans récurrence biologique à 10 ans des patients R+ et R- était de 56% et 77% ($p < 0.001$). En analyse multivariée, les R+ étaient statistiquement associées à une augmentation du risque de récurrence biologique (HR 1,63, 95% CI 1,47-1,80, $p < 0,0001$), de récurrence locale (HR 1,78, 95% CI 1,45-2,79, $p < 0,0001$) mais pas de récurrence à distance ($p = 0,95$) (75).

Dans l'étude longitudinale CaPSURE, Grossfeld et al ont observés 1383 patients. Le taux de marges positives était de 34%. Les patients avec marges positives avaient plus de récurrence biologique ($p < 0,0001$). Cela se retrouvait en analyse multivariée en prenant en compte d'autres facteurs comme le GS, le PSAi. Le HR était de 2,6 pour la récurrence biologique en comparant marges positives et marges négatives (9).

Dans une étude sur 1389 patients opérés par 2 chirurgiens, une marge positive était un facteur prédictif de récurrence. Ces analyses prenaient en compte l'hormonothérapie et de multiples facteurs pathologiques. Le taux de survie à 10 ans du groupe avec marges positives était de 58% contre 81% sans marges ($p < 0,00005$). En analyse multivariée, la présence de marges positives était un facteur de risque de récurrence biologique au même titre que le GS, l'extension extraprostatique, l'invasion des vésicules séminales, l'envahissement ganglionnaire et le PSAi (76).

On peut citer d'autres études allant dans le même sens. Celle de Hull et al montrait sur 1000 patients dont 12,8% de marges positives que les marges positives en analyse univariée étaient un facteur de récurrence biologique par rapport aux marges négatives (RR 5,97 (4,36-8,16), $p < 0,0001$). Il s'agissait par ailleurs, d'un des principaux facteurs de risque indépendant de récurrence biologique en analyse multivariée (RR 4,37 (2,90-6,58), $p < 0,0001$) comme le GS, l'invasion des vésicules séminales et l'invasion ganglionnaire ($p < 0,0001$ pour tous) (39).

La littérature offre un consensus sur l'influence des marges positives sur la récurrence biologique. En effet, les différentes analyses effectuées montrent qu'elles sont systématiquement un facteur indépendant de récurrence biologique et locale non seulement en analyse univariée mais également en analyse multivariée. A ce titre, les marges positives font partie des plus importants facteurs de récurrence au même titre que le PSA, le score de Gleason et l'invasion ganglionnaire.

2.6.3. Nombre de sites de marges positives

L'influence du nombre de sites de marges positives sur la récurrence a également été étudiée.

L'équipe de la Mayo Clinic a étudié 842 patients ayant eu une prostatectomie radicale pour un cancer prostatique pT3a/b. Parmi eux, 354 patients (42%) avaient 1 marge positive. Les localisations de marges positives étaient les suivantes : apex (163), base (47), postérieur (227), et antérieur (11). On retrouvait 111 patients avec 2 marges positives. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de survie sans récurrence biologique à 5 ans entre le groupe 1 marge et le groupe 2 marges (65% vs. 62%) (21).

Stephenson et al se ont étudié l'influence du nombre de marges positives en étudiant 7160 patients avec marges positives après prostatectomie. La survie sans récurrence biologique était de 60% chez les patients avec marges positives. Il existait un risque de récurrence plus important pour le groupe avec plusieurs marges par rapport au groupe marge unique (HR 1.4, $p = 0.002$) (22).

Enfin, une étude européenne a étudié 904 patients avec marges positives. La présence de marges multiples était un facteur pronostique de récurrence biologique (HR, 2,84 IC :1,76-4,59) (20).

Le nombre de marges était un facteur pronostique de récurrence biologique. Il est d'ailleurs recommandé actuellement de préciser dans le compte-rendu anatomopathologique le nombre de marges chirurgicales.

2.6.4. Localisation des marges positives

De nombreuses études ont étudié la localisation des marges.

Choo et al ont étudié 1874 patients ayant eu une prostatectomie radicale pour un pT2-pT3a entre 2000 et 2010. Les patients étaient classés en 3 catégories selon D'Amico : bas risque, risque intermédiaire, haut risque avec un suivi moyen de 43 mois. Les marges positives étaient un facteur de risque de récurrence biologique dans les groupes risque intermédiaire et haut risque ($p = 0,001$, HR 2,1, 95 % IC [1,3-3,4]; $p < 0,001$, HR 2,8, 95 % IC [2,0-4,1]). Les marges au niveau de l'apex étaient un facteur de récurrence dans le groupe haut risque ($p = 0,003$, HR 2,0, 95 % IC [1,2-3,3]), mais pas dans le groupe risque intermédiaire ($p = 0,06$, HR 1,7, 95 % IC [0,9-3,1]).

Les marges au niveau du col vésical étaient un facteur de risque de récurrence dans les 2 groupes intermédiaire et haut risque ($p < 0,001$, HR 5,4, 95 % IC [2,1-13,8]; $p = 0,001$, HR 4,5, 95 % IC [1,8-11,4]) (17).

L'équipe de la Mayo Clinic s'intéressait à l'influence du site des marges positives sur la récurrence biologique chez 2712 patients pT2NO. 697 (26%) patients étaient R+. Parmi eux 253 (58%) étaient positives à l'apex ou au niveau de l'urètre, 85 (19%) à la base prostatique, 11 (2.5%) à la partie antérieure, et 174 (40%) à la partie postérieure. 89 (20%) avaient 2 marges et 21 (8.3%) plus de 2. En analyse multivariée, les R+ étaient un facteur prédictif de récurrence (RR = 1,65 ; IC [1,24-2,18]) après contrôle du GS, du PSAi, et de la DNA ploidy. La base de la prostate était le seul site anatomique significatif. Avec une survie sans récurrence biologique à 5 ans de 56% pour ce groupe contre 85% pour le groupe sans MP ($p < 0.0001$) (10).

L'équipe de Baylor s'intéressait à 442 patients avec stade clinique T1-T3 traités par prostatectomie radicale entre 1983 et 2004. Les sites de marges positives étaient définis par 6 localisations : apex, col vésical, vésicule séminale, antérieure, postéro-latérale, et postérieure. Parmi les 2442 patients, 201 (8,2%) avaient une marge positive unique et 74 (3%) multiple. Les localisations postéro-latérale et apicale étaient les plus représentées. Les patients avec marges positives avaient un risque de récurrence plus élevé que les patients sans marges positives (HR 1,39, 95% IC [1,004-1,92]; $p < 0,047$). La présence d'une marge au niveau postéro-latéral était significativement associée avec une récurrence biologique (HR 2,80 pour MP contre MN au niveau postéro-latéral ; 95% IC [1,76-4,44]) (11).

Il n'existe aucun consensus sur une localisation de marges positives prédictives de récurrence biologique. Cependant, l'anatomopathologiste doit mentionner la localisation des marges chirurgicales lors de son analyse.

2.6.5. Longueur des marges positives

Enfin, la littérature s'est intéressée à la longueur des marges positives.

Ochiai et al ont étudié 117 patients présentant des marges positives afin d'évaluer l'influence de la longueur de la marge positive. La longueur totale de la marge positive était déterminée en additionnant l'ensemble des longueurs de marge en contact avec la surface ancrée. La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 74,6%. Il n'y avait pas de différence significative sur la récurrence biologique entre le groupe avec une marge ≤ 1 mm et le groupe avec marge comprise entre 1,1 mm et 3 mm.

Par contre, ils retrouvaient une différence significative sur la récurrence entre le groupe avec marge ≤ 3 mm et le groupe > 3 mm ($p < 0,01$). En analyse multivariée, une marge > 3 mm était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique ($p < 0,01$) (18).

Cao et al ont étudié 294 patients afin de vérifier l'influence de la taille de la marge sur la survie sans récurrence biologique. La longueur moyenne des marges était de 3.90 mm (médian 2.0, rang 0,1-30,5). La longueur de la marge était un facteur pronostique indépendant de récurrence biologique en analyse univariée et multivariée ($p < 0,05$). Quand les patients étaient appariés selon le stade pathologique, la longueur de la marge était un facteur indépendant de récurrence biologique pour 185 patients avec un stade pT2 mais pas pour 109 patients avec stade pT3 (19).

Enfin, une étude européenne a étudié 904 patients avec marges positives. Une taille supérieure à 3 mm était un facteur pronostique de récurrence biologique (HR, 2,84 IC : [1,76-4,59]) (20).

La littérature a montré l'influence néfaste d'une marge chirurgicale supérieure à 3 mm sur la survie sans récurrence biologique. Dans de nombreuses études, la longueur des marges apparaît comme un facteur prédictif aussi puissant que le PSA ou le score de Gleason. Il est donc conseillé de faire apparaître la taille de la marge chirurgicale sur le compte-rendu anatomopathologique.

2.6.6. Score de Gleason des marges positives

La conférence de consensus de l'ISUP en 2009 concluait au sujet du score de Gleason des marges chirurgicales positives de prostatectomie à un manque de données (73).

En 2014, une revue de la littérature ne montre que 5 articles évoquant l'intérêt pronostique du score de Gleason des marges positives.

Cao et al se sont intéressés les premiers à ce sujet. Ils ont analysé 3005 patients opérés d'une prostatectomie radicale entre 1989 et 2008. Les patients avec un traitement néo-adjuvant ou adjuvant après prostatectomie étaient exclus. Parmi eux, 755 (25%) avaient une marge positive et 336 répondaient aux critères d'inclusion sur une période de suivi de 32 mois. Le score de Gleason au niveau des marges positives était statistiquement corrélé au PSA, au TNM, au score de Gleason de la tumeur et à la longueur de la marge ($p < 0,05$). En analyse univariée et multivariée le score de Gleason de la marge était défini en 3 groupes : GS 6, GS 7 et GS 8-10. Ce score était l'un des principaux facteurs prédictifs de récurrence biologique avec le PSAi et la longueur de marges positives. L'analyse de Kaplan-Meier ne montrait pas de différence significative sur la survie sans récurrence biologique chez les patients avec un score de Gleason 3+4 et 4+3 (23).

Brimo et al ont étudié 108 patients ayant eu une prostatectomie radicale de 1995 à 2008 avec marges positives et un suivi de 3 ans. Tous les patients avaient un GS pathologique à 7 sans EEP et sans traitement néo-adjuvant. Ils ont montré qu'on pouvait stratifier le score de Gleason des marges positives en 3 catégories : 3+3, 3+4, > 4+3. En effet, en analyse multivariée, le groupe GS R+ avait un risque plus important de récurrence biologique ($p = 0,007$) (24).

Savdie et al ont réalisé une étude rétrospective sur 940 patients ayant eu une prostatectomie radicale entre 1997 et 2003. Parmi eux, 285 patients avaient des marges positives. Le suivi était de 82 mois. L'étude s'intéressait au grade de Gleason 3, 4 et 5 présents sur les marges positives. Le grade de Gleason des marges positives était significativement associé à une récurrence biologique pour un score de 4 ou 5 comparé à un score de 3 (HR 2,80, IC [1,82-4,32] ; $p < 0,001$) (25).

De même, Udo et al ont étudié une population de 2255 patients pT2 ou pT3a ayant eu une prostatectomie dont 207 avec marges positives. Les auteurs ont utilisé les mêmes critères d'analyse que Savdie : grade de Gleason 3 et 4/5. Les patients ayant un grade de Gleason au niveau des marges de 4/5 avaient plus de récurrence biologique que les patients Gleason 3 ($p < 0,001$). Cependant, la détermination du grade de Gleason des marges n'apportait pas plus d'information sur la récurrence que la présence d'une marge positive (26).

Enfin, Huang et al ont analysé 1048 patients ayant eu une prostatectomie radicale avec Gleason 7, dont 238 avec marges positives et un suivi de 11 mois. Un grade de Gleason de 4 ou 5 au niveau des marges était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique avec un temps de doublement du PSA < 6 et 9 mois. Le GS au niveau des marges positives n'apparaissait pas comme un facteur déterminant de récurrence biologique dans cette étude (27).

La littérature est très pauvre au sujet du score de Gleason des marges positives chirurgicales après prostatectomie. Si la présence d'un haut grade de Gleason semble être un facteur influençant la récurrence chez les patients GS 7, il existe peu d'étude portant sur l'ensemble des patients ayant eu une prostatectomie avec marges positives. Cependant on s'aperçoit grâce à ces études que le score de Gleason des marges positives semble être un important facteur prédictif de récurrence biologique au même titre que le PSA ou la longueur des marges.

2.7. Ploïdie de l'ADN de la tumeur prostatique

La ploïdie de l'ADN est un marqueur qui n'est pas encore couramment utilisé. Elle est effectuée en cytométrie de flux afin de voir si les chromosomes de la tumeur sont diploïdes, ou non.

L'équipe de la Mayo Clinic a beaucoup étudié la ploïdie de l'ADN de la tumeur prostatique chez les patients prostatectomisés (10), (77). Elle a montré dans plusieurs publications l'intérêt de la mesure de la ploïdie de l'ADN dans la récurrence du cancer de la prostate.

La première étudiait 146 patients opérés d'une prostatectomie pour un cancer classé pT3 entre 1967 et 1981. La survie sans récurrence biologique pour des patients avec des facteurs histologiques de bas grade était de 92% à 10 ans pour une tumeur diploïde et de 57% pour une tumeur non diploïde (78).

La deuxième étude portait sur 349 patients opérés pour un cancer de prostate classé pT2 entre 1966 et 1981. Le suivi médian était de 9,4 ans. Parmi ces patients, 31% des patients qui avaient des tumeurs non diploïdes récidivaient, 15% avec tumeurs diploïdes récidivaient et 100% de récurrence avec des tumeurs aneuploïdes (79).

Enfin, la troisième était une étude rétrospective sur 904 patients opérés d'une prostatectomie entre 1987 et 1991. La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 81% pour les patients avec tumeur diploïde et de 57% pour les tumeurs aneuploïdes. La ploïdie de la tumeur était un facteur de risque de récurrence biologique ($p < 0,001$) (Figure 11) (40).

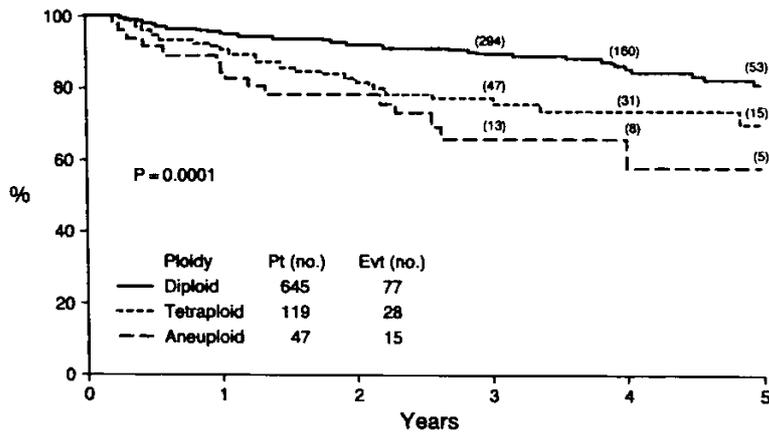


Figure 12 d'après Lerner : Courbe de survie sans récurrence biologique en fonction de la ploïdie de l'ADN ($p < 0,001$)

Le biais principal de ces études, était leur manque de reproductibilité par d'autres centres. En effet, peu d'équipes ont étudié ce facteur.

L'équipe d'Epstein a étudié 112 patients présentant un cancer localisé de la prostate et ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale entre 1978 et 1991 avec un recul moyen de 5 ans. Le taux de récurrence biologique était de 87%. Parmi eux, 43% des tumeurs étaient diploïdes et 57% non diploïdes. En analyse multivariée, le score de Gleason de la pièce opératoire était le meilleur facteur pronostic de récurrence biologique ($p > 0,0001$). Cependant, il existait un groupe avec $GS \leq 6$ qui récidivait. La ploïdie de l'ADN était un facteur prédictif de récurrence dans ce groupe ($p = 0,034$). L'étude concluait par l'intérêt de la détermination de la ploïdie de l'ADN pour les tumeurs prostatiques de bas grade (80).

Quelques études contredisent ces résultats. En particulier, les études de Humphrey (81) et Jones (82) regroupaient une population beaucoup plus restreinte de 73 et 57 patients. Elles concluaient que la ploïdie de l'ADN n'était pas un facteur pronostique de récurrence avec une très faible puissance.

La ploïdie de l'ADN semble donc un facteur prometteur de récurrence biologique dans le cancer de la prostate.

2.8. Synthèse

Au total, cette revue de la littérature a permis d'identifier les principaux facteurs de récurrence. Lorsque l'on parle de récurrence, on distingue récurrence biologique, récurrence locale et récurrence à distance.

Parmi ces facteurs, le principal restait le PSA préopératoire. En effet, les données de la littérature montraient un consensus quant à son influence sur la récurrence biologique, locale et à distance. Il apparaissait comme le meilleur facteur indépendant de récurrence dans toutes les analyses multivariées.

Le second facteur prépondérant était le score de Gleason. La littérature a montré son intérêt dans de nombreuses études en le divisant en 3 groupes : inférieur ou égal à 6, égal à 7, supérieur ou égal à 8. Le score de Gleason supérieur ou égal à 8 était retrouvé systématiquement comme un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique et à distance. Le groupe avec un score de Gleason inférieur ou égal à 6 était un facteur de récurrence biologique et locale mais de meilleur pronostic. Le groupe avec score de Gleason égal à 7 pouvait être divisé en 2 catégories : 3+4 et 4+3. Le groupe 3+4 ayant un meilleur pronostic que le groupe 4+3 en terme de récurrence biologique et à distance.

Le troisième facteur prépondérant était la présence de marges chirurgicales positives. Les marges positives sont retrouvées systématiquement comme un facteur déterminant de récurrence biologique et locale. En analyses univariées et multivariées, elles avaient un pouvoir prédictif presque aussi fort que le PSA et le score de Gleason. De manière plus précise, 3 sous-facteurs des marges positives étaient déterminants. La taille de la marge positive supérieure à 3 mm était un facteur pronostique de récurrence, comme le nombre de marges positives supérieur à 2. Le score de Gleason de la marge semblait être également déterminant mais était insuffisamment étudié pour le moment.

Les derniers facteurs essentiels de récurrence étaient : invasion des vésicules séminales, l'extension extraprostatique et l'invasion ganglionnaire. L'extension extraprostatique et l'invasion des vésicules séminales étaient des facteurs de récurrence biologique et locale, l'invasion ganglionnaire de récurrence biologique, et à distance. Ils étaient fréquemment retrouvés comme facteur indépendant de récurrence en analyse multivariée.

Les autres facteurs étudiés dans cette revue de littérature n'avaient pas trouvé de consensus dans leur rôle de facteur prédictif de récurrence actuellement.

3. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'influence du score de Gleason au niveau des marges chirurgicales positives des pièces de prostatectomie radicale sur la survie sans récurrence biologique.

L'objectif secondaire était d'évaluer la fréquence de réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou de rattrapage en cas de marges chirurgicales positives et en fonction du score de Gleason des marges positives.

4. Matériel

Parmi les 658 patients opérés d'une prostatectomie radicale au CHU de Bordeaux entre janvier 2007 et novembre 2011, nous avons sélectionné ceux dont le compte rendu anatomopathologique faisait état de marges chirurgicales positives (R+).

4.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- la présence sur la pièce opératoire d'un adénocarcinome de la prostate (pT2 ou pT3) associé à des marges chirurgicales positives,
- l'absence de traitement néo-adjuvant,
- un PSA en post-opératoire immédiat inférieur à 0,2 ng/mL,
- un suivi d'au moins 2 ans en post-opératoire.

4.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

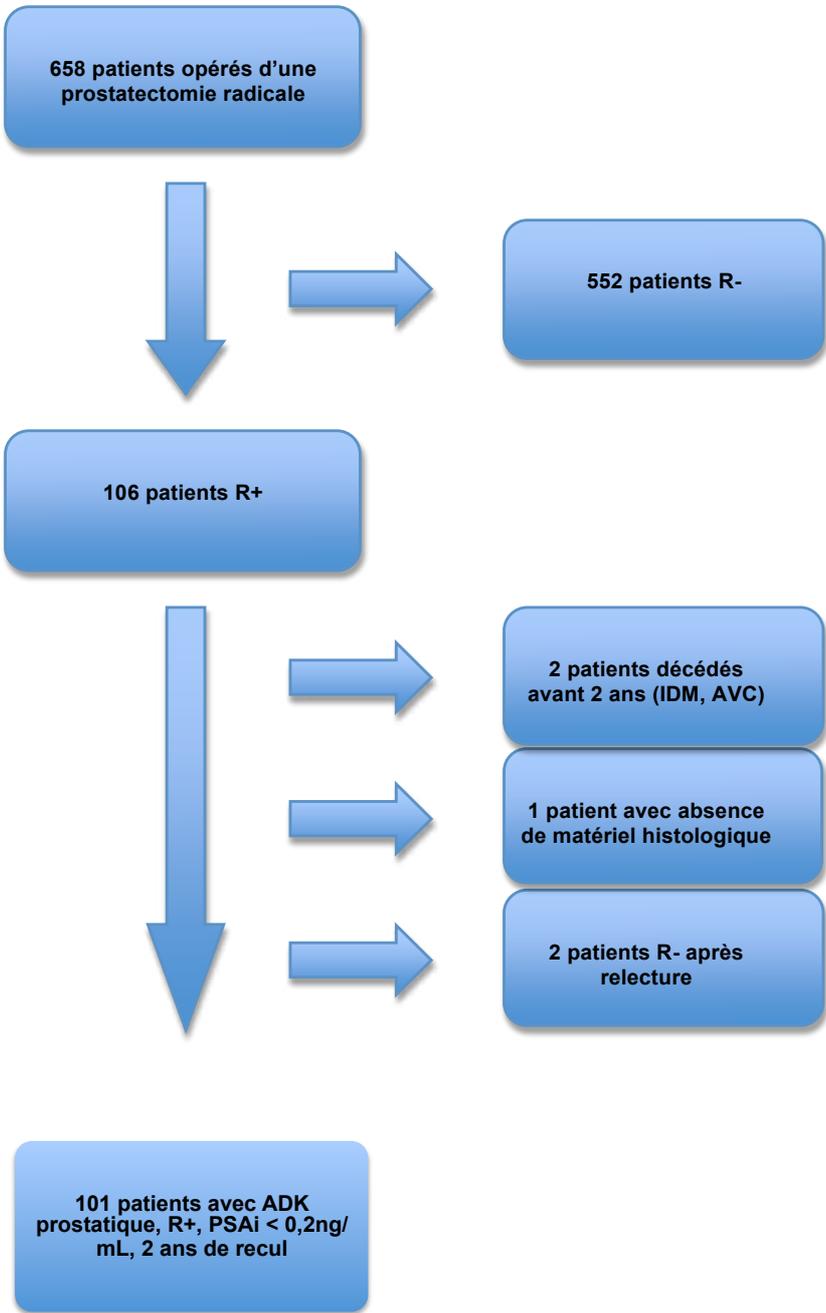
- l'absence de suivi supérieur à 2 ans en post-opératoire,
- la présence d'autres types histologiques de tumeurs prostatiques,
- l'existence d'un traitement néo-adjuvant
- un PSA post-opératoire immédiat supérieure à 0,2 ng/mL.

4.3. Population

Parmi les 658 patients opérés entre janvier 2007 et novembre 2011, 106 avaient des marges chirurgicales positives (16%, 15% de marges positives parmi les pT2 et 17,3% parmi les pT3) et ont été présélectionnés pour cette étude.

Cinq patients ont été exclus de l'analyse. Deux patients étaient décédés d'une autre pathologie avant d'avoir atteint un suivi de 2 ans (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Il n'a pas été possible de retrouver le matériel histologique d'un patient. Enfin, après relecture, 2 patients avaient des marges chirurgicales négatives.

Au total, l'étude a porté sur 101 patients présentant un adénocarcinome de la prostate, une marge chirurgicale positive, un PSA post-opératoire immédiat inférieur à 0,2 ng/mL et un recul d'au moins 2 ans.



5. Méthode

5.1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective mono centrique (Service d'Urologie du CHU de Bordeaux).

5.2. Données recueillies

L'ensemble des données ont été recueillies dans la base de données informatisée du service (déclaration CNIL en cours) activée depuis 2006 et dans laquelle sont implémentées de manière prospective toutes les données cliniques des patients opérés d'une prostatectomie totale.

5.2.1. Données préopératoires

Les données cliniques et para cliniques préopératoires recueillies étaient les suivantes : âge, IMC, antécédents médicaux et chirurgicaux, stade clinique, PSA sérique total, rapport PSA libre/PSA total, volume prostatique, nombre de biopsies, nombre de biopsies positives, longueur des biopsies positives, grade et score de Gleason des biopsies.

5.2.2. Données anatomopathologiques

Les pièces opératoires étaient prises en charges de manière standard selon le protocole de Stanford (Mc Neal) (83). Elles étaient adressées fixées dans un container contenant du formol à 4% (10 fois le volume de la pièce).

L'anatomopathologiste devait d'abord orienter la pièce opératoire, en passant un stylet dans l'urètre. Les vésicules séminales étant implantées en haut et en arrière. La face rectale, postérieure étant plane, la face antérieure étant convexe. L'apex, pointu étant en bas, la base étant en haut. L'urètre étant médian au niveau de l'apex et antérieur au niveau de la base (le col vésical étant donc en haut et en avant).

Il fallait ensuite enlever les fils et les clips pour éviter les arrachements tissulaires, sources de fausses marges positives.

La pièce était encrée dans sa totalité avec les vésicules séminales. Elle séchait pendant 10 minutes, puis était immergée (2 minutes) dans du Formol acétique, permettant un mordantage de l'encre de chine, avant de la fixer au Formol à 10%.

La prostate était pesée avant et après ablation des vésicules séminales et mesurée.

La pièce opératoire était ensuite fixée dans le Formol à 10%. La marge d'exérèse correspondant au col vésical (prélèvement B), perpendiculaire à l'urètre (2 mm d'épaisseur) était prélevée dès le début. Le col vésical était sectionné en coupes sagittales et inclus en totalité. Un pré-découpage (coupes en feuillet de livre), perpendiculaire à l'urètre et à la face rectale, était possible, permettant une fixation rapide. Temps de fixation : 24h si pré découpage, 60h si pièce non ouverte.

Les coupes étaient réalisées selon la technique de Stanford (Mac Neal), en utilisant des cassettes standards (schéma 1):

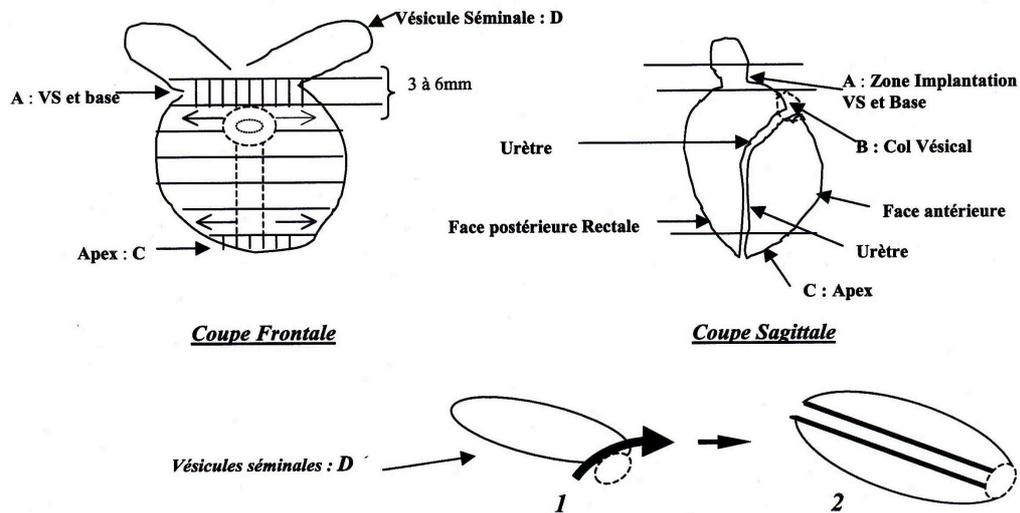
- A ou Zone d'implantation des vésicules séminales dans la loge prostatique : tiers inférieur des vésicules séminales et partie supérieure de la base de la prostate, correspondant à la marge chirurgicale proximale.

Prélèvement A : section transversale de 3 à 6 mm d'épaisseur. Cette tranche était recoupée de façon sagittale à droite et à gauche en allant du centre vers l'extérieur, en plaçant la face centrale au fond de la cassette.

- B ou Col vésical déjà préparé (prélèvement B), perpendiculaire à l'urètre (2 mm d'épaisseur). Le col vésical était sectionné en coupes sagittales et inclus en totalité.
- C ou Apex : marges distales. Section transversale de 3 à 6 mm d'épaisseur avec recoupes sagittales, en distinguant apex droit et apex gauche. La face interne des coupes était dirigée vers le fond de la cassette.
- D ou Vésicules séminales. Coupe transversale de la base des vésicules séminales, et des canaux déférents, puis coupes longitudinales.
- E ou coupes transversales étagées, perpendiculaires à la face rectale et à l'urètre, en incluant la totalité de la glande : coupe de 2 à 3 mm d'épaisseur, en allant de l'apex vers la base, en séparant côté droit et gauche et partie antérieure, si elle ne rentrait pas dans la cassette. En mettant au fond de la cassette, la face supérieure dirigée vers la base de la prostate.

Schéma 1 : Etude macroscopique d'une pièce de Prostatectomie radicale

Etude Macroscopique d'une pièce de Prostatectomie radicale



L'anatomopathologiste classifiait les tumeurs selon l'AJCC staging system (38). Il déterminait le siège de la tumeur (ou des tumeurs), le volume tumoral, le score de Gleason du foyer principal, l'invasion des vésicules séminales, l'extension extra-capsulaire de la tumeur, l'état des marges chirurgicales, l'histologie de la tumeur, l'état ganglionnaire en cas de curage. Le score de Gleason des marges positives des pièces de prostatectomie n'étant pas déterminé par les anatomopathologistes en routine.

Les pièces de prostatectomie avec marges positives étaient relues par 2 anatomopathologistes de 3 ans d'expérience. Ils déterminaient le score de Gleason sur les marges positives en double aveugle avec recours à un anatomopathologiste senior de 15 ans d'expérience en cas de discordance.

La marge positive était définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie (73).

En cas de coagulation de la marge, le score de Gleason était déterminé sur la tumeur immédiatement adjacente à la marge.

5.2.3. Données post-opératoires

Les données recueillies étaient : le PSA, l'existence d'un traitement adjuvant ou de rattrapage des patients revus à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans.

5.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence biologique.

La récurrence biologique était définie par l'élévation du PSA post-opératoire $> 0,2$ ng/mL sur 2 prélèvements consécutifs (3).

Les critères de jugement secondaires étaient la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou d'une radiothérapie de rattrapage.

6. Analyse statistique

L'association entre le score de Gleason des marges positives et les autres paramètres cliniques et pathologiques a été effectuée en utilisant l'analyse de variance (ANOVA) pour les variables quantitatives et le test du χ^2 pour les variables qualitatives. La survie sans récurrence biologique basée sur le PSA était définie de la date de la chirurgie à la date de la récurrence biologique. Pour les patients sans récurrence biologique, elle s'arrêtait à la date de la dernière consultation. Nous avons utilisé l'analyse de Kaplan-Meier (84) pour estimer la survie sans récurrence biologique. Puis, nous avons utilisé la régression de Cox (85) pour les analyses univariées et multivariées afin de vérifier les effets potentiels des autres variables sur la survie sans récurrence biologique. Le stade pathologique (pT2, pT3a, pT3b), le score de Gleason de la tumeur (6, 7, 8-10), et les marges positives étaient des variables qualitatives. La longueur de la marge positive était une variable quantitative. Le taux de significativité était défini par la valeur p à 0,05. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

7. Résultats

7.1. Analyse descriptive

Cette étude a inclus 101 patients avec des marges chirurgicales positives après prostatectomie radicale (Tableau 1). L'âge moyen était de 61 ans (de 44 à 73 ans). Le PSA initial moyen était de 10,2 ng/mL (de 1 à 88 ng/mL). Le score de Gleason de la tumeur était de 6 pour 54 patients (tous 3+3), 7 pour 38 patients (32 patients 3+4 et 6 patients 4+3), 8 pour 8 patients (tous 4+4), 9 pour 1 patient (5+4). Le stade pathologique de la tumeur était pT2 pour 42 patients (40,4%), pT3a pour 51 patients (50,9%), pT3b pour 8 patients (7,7%). Le suivi moyen était de 38 mois (de 24 mois à 84 mois) après prostatectomie totale.

La marge positive était unique pour 87 patients (38 à l'apex, 18 à la base et 31 en périphérie), double pour 14 patients (9 à l'apex et en périphérie, 2 à l'apex et à la base, 3 à la base et en périphérie). Sur les 14 patients ayant 2 localisations anatomiques de marges, le score de Gleason des marges était le même dans tous les territoires.

Tableau 1 : Description de la population de l'étude

	Minimum	Maximum	Médiane	%
Age	44 ans	73 ans	61,9 ans	
PSA initial	1 ng/mL	88 ng/mL	10,16 ng/mL	
GS des biopsies	5	8	6	
pGS	6	9	6	
Longueur de la marge	0,1 mm	7,5 mm	3,5 mm	
Volume Tumoral	2 mL	45 mL	4,91mL	
Stade Clinique :				
cT1	52 patients			51,9
cT2	18 patients			17,3
cT3	4 patients			3,8
Stade Pathologique :				
pT2	42 patients			40,4
pT3a	51 patients			49,0
pT3b	8 patients			7,7
Invasion VS :				
Oui	10 patients			9,6
Non	87 patients			86,5
EEP :				
Oui	54 patients			53
Non	47 patients			47

7.2. Distribution du score de Gleason de la tumeur au niveau de la marge

Le GS de la tumeur au niveau de la marge était de 6 pour 55 patients (54,5%, tous 3+3), 7 pour 36 (35,6%, 28 avec 3+4, 8 avec 4+3), 8 pour 8 (8%, tous 4+4), 9 pour 1 (< 1%, 4+5), et 10 pour 1 (< 1%, 5+5) (Figure 1). Le GS de la marge positive était égal au GS de la tumeur (pGS) dans 73,3% des cas (74 patients), inférieur dans 12,8% des cas (13 patients), et supérieur dans 13,9% des cas (14 patients) (Tableau 2). La concordance entre le groupe GS de la marge positive et GS de la tumeur était 43/54 (80%) pour les GS 6, 25/38 (66%) pour les GS 7, 6/8 (75%) pour les GS 8, 0/1 (0%) pour les GS 9. Parmi les 27 patients qui avaient un GS des marges positives différent du GS de la tumeur, la différence entre les 2 scores était de 1 pour 24 patients (89%), de 2 pour 3 patients (11%).

Le score de Gleason au niveau de la marge positive était significativement associé en analyse univariée à un volume tumoral augmenté ($p = 0,04$), à un stade pathologique important ($p = 0,009$), à l'invasion des vésicules séminales ($p=0,01$), à un score de Gleason de la tumeur important ($p < 0,001$) et à la récurrence biologique ($p = 0,008$) (Tableaux 3).

Figure 1 : Distribution du score de Gleason en marge positive

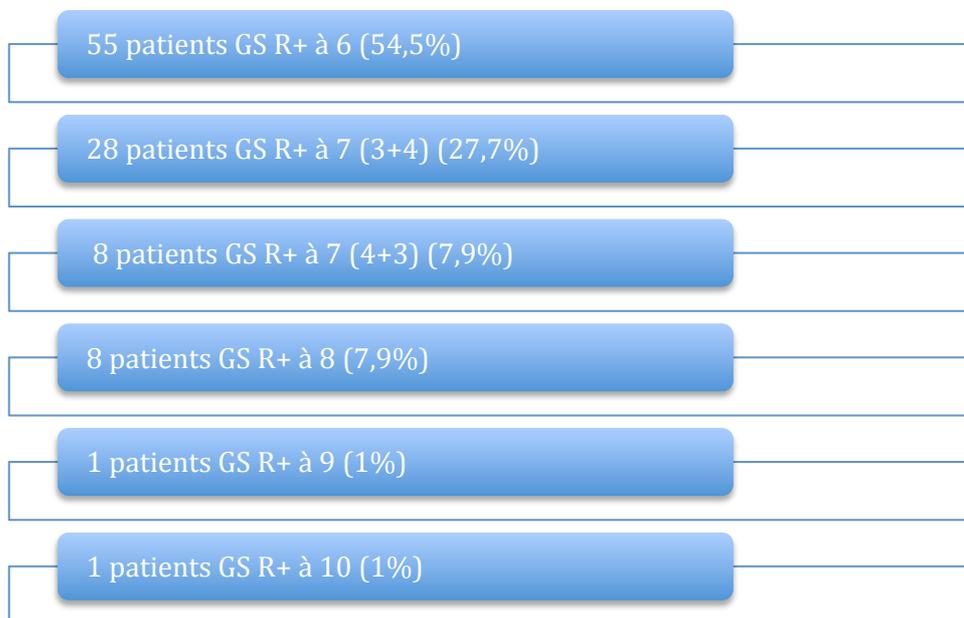


Tableau 2 : Tableau de corrélation entre le score de Gleason de la marge positive (GS R+) et le score de Gleason de la tumeur (pGS)

		GS R+					Total
		6	7	8	9	10	
pGS	6	43	10	1	0	0	54
	7	11	25	1	1	0	38
	8	1	1	6	0	0	8
	9	0	0	0	0	1	1
Total		55	36	8	1	1	101

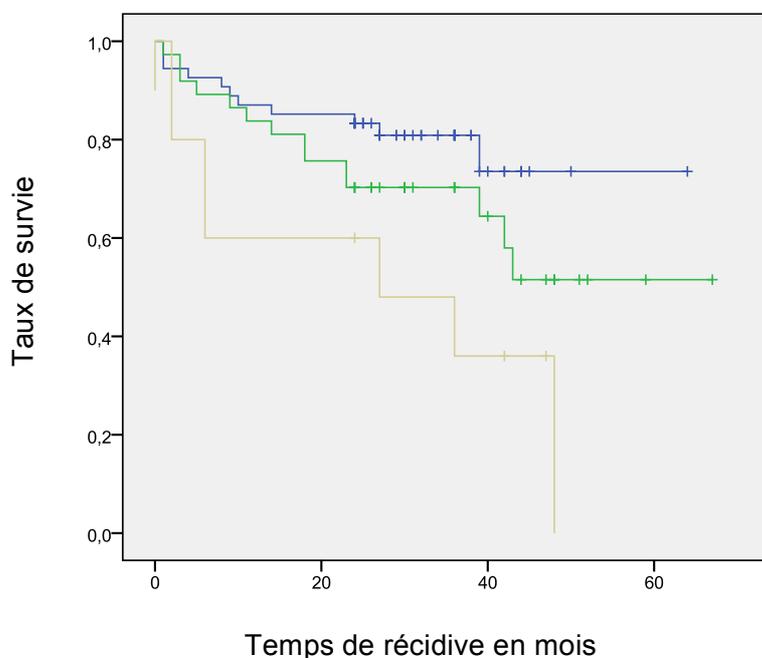
Tableau 3 : Analyse univariée de l'association du score de Gleason de la marge avec les autres variables

Variable	GS R+ 6	GS R+ 7	GS R+ > 7	p
Age	62,1 ans	61,9 ans	60 ans	0,55
PSAi	8,94 ng/mL	11,94 ng/mL	10,7 ng/mL	0,59
Volume tumoral	3,81 mL	5,69 mL	8,2 mL	0,04
Taille marge	5,43 mm	1,12 mm	1,8 mm	0,6
Stade Clinique				0,09
cT1	27	20	7	
cT2	12	4	2	
cT3	0	4	0	
Stade pT				0,009
pT2	26	14	2	
pT3a	29	15	7	
pT3b	0	7	1	
EEP				0,1
Oui	24	21	8	
Non	31	14	2	
Invasion VS				0,01
Oui	1	8	1	
Non	54	28	8	
Récidive biologique				0,008
Oui	12	13	7	
Non	43	23	3	
pGS				<0,001
6	43	10	1	
7	11	25	2	
>7	1	1	7	

7.3. Influence pronostique du score de Gleason de la marge positive

Avec un suivi moyen de 38 mois, la récurrence biologique était observée chez 32/101 patients (32%). La récurrence était de 22% (12/55) pour le groupe GS 6, 36% (13/36) pour le groupe GS 7 et 70% (7/10) pour le groupe GS > 7 ($p = 0,008$) (Tableau 5). Il existait une différence statistiquement significative sur la survie sans récurrence biologique entre les 3 groupes de patients (Figure 2, $p = 0,013$).

Figure 2: Courbes de survie sans récurrence biologique selon Kaplan-Meier pour un score de Gleason des marges positives 6 (bleu), 7 (vert) ou > 7 (marron)



L'analyse univariée montrait que le score de Gleason de la marge positive ($p = 0,013$), le PSA initial ($p < 0,0001$), le score de Gleason de la tumeur ($p < 0,001$) (Figure 3), la longueur des marges ($p = 0,013$) ainsi que l'invasion des vésicules séminales ($p < 0,0001$) (Figure 4) étaient des facteurs de récurrence biologique. En revanche, ni le stade clinique, ni le stade pathologique n'étaient des facteurs prédictifs de récurrence biologique (Tableau 4).

Tableau 4 : Influence des autres facteurs sur la survie sans récurrence biologique

Variable	Moyenne de patients	IC 95%	p
PSAi			< 0,0001
Stade Clinique:			0,275
cT1	44,794	37,406 - 52,182	
cT2	45,944	37,174 - 54,714	
cT3	22,000	4,346 - 39,654	
Stade Pathologique:			0,46
pT2	49,405	39,893 - 58,917	
pT3a	43,807	36,238 - 51,377	
pT3b	34,083	20,511 - 47,655	
pGS:			< 0,001
6	54,637	48,394 - 60,880	
7	45,347	37,552 - 53,141	
> 7	19,667	7,209 - 32,124	
GS R+:			0,013
6	51,922	45,398 - 58,445	
7	45,745	37,101 - 54,388	
> 7	26,240	12,845 - 39,635	
EEP:			0,081
oui	48,314	39,100 - 57,527	
non	43,782	36,524 - 51,040	
Invasion VS:			< 0,0001
oui	48,052	42,028 - 54,077	
non	36,933	25,326 - 48,541	
Invasion Capsulaire:			0,561
oui	49,393	39,472 - 59,315	
non	44,178	37,648 - 50,709	
Longueur Marge			0,013

Figure 3: Courbes de survie sans récurrence biologique selon Kaplan-Meier pour un score de Gleason pathologique 6 (bleu), 7 (vert) ou > 7 (marron)

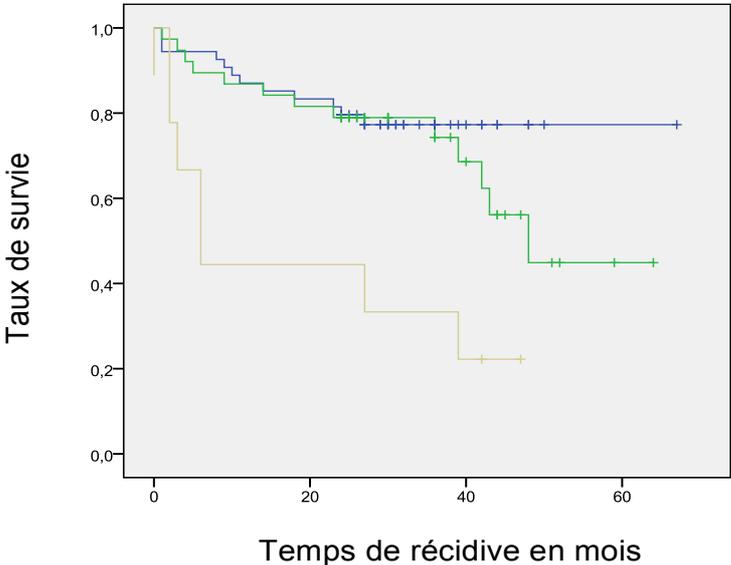


Figure 4: Courbes de survie sans récurrence biologique selon Kaplan-Meier pour l'invasion des vésicules séminales (marron), absence d'invasion des vésicules séminales (vert)

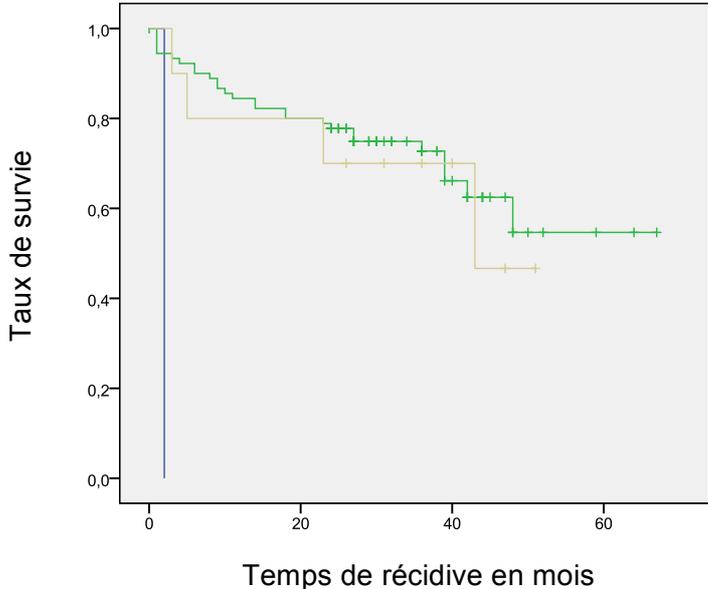


Tableau 5 : Caractéristiques et association des groupes sans et avec récurrence biologique

Variables	Absence de récurrence biologique 69 patients	Récurrence biologique 32 patients	p
Age	61 ans	62 ans	0,453
PSAi	9,2 ng/mL	12,4 ng/mL	< 0,0001
Volume tumoral	3.81 mL	3,92 mL	0,324
Taille marge	1,12 mm	3 mm	0,013
Stade Clinique			0,275
cT1	40	14	
cT2	12	6	
cT3	0	4	
Stade pT			0,46
pT2	41	11	
pT3a	38	15	
pT3b	2	6	
EEP			0,081
Oui	31	22	
Non	38	10	
Invasion VS			< 0,0001
Oui	2	8	
Non	67	24	
GS R+			0,013
6	43	12	
7	23	13	
> 7	3	7	
pGS			< 0,001
6	42	22	
7	24	4	
>7	3	6	

En analyse multivariée, en intégrant les variables qui étaient significatives en analyse univariée, seuls le PSAi > 10 ng/mL ($p = 0,001$) et la taille des marges > 3 mm ($p = 0,001$) étaient des facteurs pronostiques indépendants de récurrence biologique (Tableau 6). Le score de Gleason des marges positives n'était pas un facteur indépendant de récurrence biologique ($p = 0,865$).

Tableau 6: Analyse multivariée selon Cox sur la survie sans récurrence biologique pour 5 facteurs: PSAi, score de Gleason pathologique, score de Gleason des marges positives, invasion des vésicules séminales et taille des marges

	HR	IC	p
PSAi > 10ng/mL	1,118	1,044 - 1,196	0,001
pGS > 7	0,647	0,417 - 0,767	0,286
GS R+ > 7	0,882	0,306 - 2,547	0,865
Invasion VS	0,596	0,125 - 2,835	0,516
Taille des marges > 3 mm	1,038	1,015 - 1,061	0,001

7.4. Association du score de Gleason de la marge avec le traitement adjuvant

Au total, 20 (19,8%) patients ont eu un traitement adjuvant après récurrence biologique et 81 (80,2%) patients n'en ont pas eu. Parmi les patients ayant eu un traitement adjuvant, 5 patients (25%) avaient un score de Gleason de la marge inférieur à 7, 15 patients (75%) avaient un score de Gleason de la marge supérieur ou égal à 7. Parmi les patients n'ayant pas eu de traitement adjuvant, 49 (60,5%) avaient un score de Gleason de la marge inférieur à 7 et 32 (39,5%) un score de Gleason de la marge supérieur ou égal à 7 (Tableau 7). L'analyse statistique montrait un lien significatif entre le score de Gleason de la marge supérieur ou égal à 7 et le fait de recevoir un traitement adjuvant après récurrence biologique ($p = 0,004$).

Tableau 7: Association du score de Gleason des marges positives avec le traitement adjuvant

		Traitement adjuvant		Total
		non	oui	
GS R+	< 7	49	5	55
	≥ 7	32	15	46
Total		81	20	101

7. Discussion

Le score de Gleason a été établi par le Dr Donald Gleason en 1960 (43). Ce score est actuellement recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMC) (86) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (38) pour la classification des cancers prostatiques. De nombreuses études ont montré que le score de Gleason de la tumeur était un facteur indépendant de récurrence biologique (12), (15), (48-59), (62), (66).

Le but de cette étude était de montrer que le score de Gleason au niveau des marges positives chirurgicales après prostatectomie était un facteur de récurrence biologique dans une série de 101 patients.

La conférence de l'ISUP (45) de 2009 n'avait pas permis de définir le score de Gleason des marges positives chirurgicales comme un critère à faire apparaître dans le compte-rendu anatomopathologique. Elle concluait à un manque d'informations scientifiques à ce sujet. Cinq ans plus tard, en 2014, seules 5 études se sont intéressées au sujet.

L'étude de Cao et al a analysé 336 patients ayant des marges positives chirurgicales après prostatectomie radicale avec un suivi de 32 mois. Le score de Gleason au niveau des marges positives était statistiquement corrélé au PSA, au TNM, au score de Gleason de la tumeur et à la longueur de la marge ($p < 0,05$). Le score de Gleason de la marge était défini en 3 groupes : GS 6, GS 7 et GS 8-10. Ce score était un facteur prédictif de récurrence biologique (23).

Brimo et al ont étudié 108 patients ayant eu une prostatectomie radicale de 1995 à 2008 avec marges positives et un suivi de 3 ans. Tous les patients avaient un score de Gleason pathologique 7 sans extension extraprostatique et sans traitement neo-adjuvant. L'étude a montré que l'on pouvait stratifier le score de Gleason des marges positives en 3 catégories : 3+3, 3+4, supérieur à 4+3. En effet, le groupe score de Gleason des marges positives supérieur à 4+3 avait un risque plus important de récurrence biologique ($p = 0,007$) (24).

Savdie et al ont réalisé une étude rétrospective sur 940 patients ayant eu une prostatectomie radicale entre 1997 et 2003. Parmi eux, 285 patients avaient des marges positives. Le suivi était de 82 mois. L'étude s'intéressait au grade de Gleason 3, 4 et 5 présents sur les marges positives. Le grade de Gleason des marges positives était significativement associé à une récurrence biologique pour un score de 4 ou 5 comparé à un score de 3 ($p < 0,001$) (25).

De même, Udo et al ont étudié une population de 2255 patients pT2 ou pT3a ayant eu une prostatectomie dont 207 avec marges positives. Les auteurs ont utilisé les mêmes critères d'analyse que Savdie : grade de Gleason 3 et 4/5.

Les patients ayant un grade de Gleason au niveau des marges de 4/5 avaient plus de récurrence biologique que les patients Gleason 3 ($p < 0,001$). Cependant, la détermination du grade de Gleason des marges n'apportait pas plus d'information sur la récurrence que la présence d'une marge positive (26).

Enfin, Huang et al ont analysé 1048 patients ayant eu une prostatectomie radicale avec Gleason 7, dont 238 avec marges positives et un suivi de 11 mois. Un grade de Gleason de 4 ou 5 au niveau des marges était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique avec un temps de doublement du PSA inférieur à 6 et 9 mois. Le score de Gleason au niveau des marges positives n'apparaissait pas comme un facteur déterminant de récurrence biologique dans cette étude (27).

Notre étude avait un suivi moyen de 38 mois et utilisait la classification du score de Gleason en 3 catégories 6, 7, > 7 . L'analyse de Kaplan-Meier montrait un lien statistique entre la survie sans récurrence biologique et le score de Gleason de la marge positive ($p = 0,013$). Un patient avec score de Gleason supérieur à 7 était plus à même de récidiver qu'un patient Gleason 6 ou 7.

De même en analyse univariée, on retrouvait un lien statistique entre le score de Gleason de la marge et la récurrence biologique ($p = 0,008$). Cependant, on ne retrouvait pas ce lien en analyse multivariée. Ce qui s'expliquait probablement par le manque de puissance lié à notre effectif.

L'intérêt de cette étude était de voir si le score de Gleason des marges positives permettait de déterminer les patients à haut risque de récurrence. En effet, les recommandations indiquent la nécessité d'un traitement adjuvant en cas de récurrence biologique après prostatectomie pour un PSA $> 0,2$ ng/mL (2). L'influence des marges positives après prostatectomie sur la récurrence biologique a été démontrée. Une revue de la littérature montrait un taux de marges positives après prostatectomie compris entre 12 et 39% (16% dans notre étude). Les marges positives étaient un facteur indépendant de récurrence biologique dans l'ensemble des études (9), (10), (39),(74).

Actuellement, la référence en terme de traitement adjuvant après prostatectomie radicale est la radiothérapie. De nombreuses études ont démontré que la radiothérapie diminuait la récurrence des patients avec marges chirurgicales positives (60), (87), (88). En particulier l'étude de Bolla montrait une diminution de la récurrence biologique et de la récurrence clinique après irradiation immédiate de patients pT3 ou avec marges chirurgicales positives (89).

Cependant, certains patients avec des marges chirurgicales positives ne récidivent pas. Etant donné les complications de la radiothérapie (8), (90), elle n'est pas systématiquement prescrite aux patients. Deux études ont montré qu'il y avait 2 fois plus de toxicité sévère quand on ajoutait le traitement adjuvant à la chirurgie (9), (10).

L'une des questions de cette étude était de trouver un outil permettant de déterminer précisément les patients nécessitant une radiothérapie adjuvante.

Notre étude a montré une association entre le score de Gleason des marges positives et la réalisation d'un traitement adjuvant après récurrence biologique. Il semblerait que la réalisation d'une radiothérapie de sauvetage pour un score de Gleason > 7 au niveau des marges positives est un effet bénéfique sur la survie.

Notre étude s'est également intéressée à la longueur de la marge comme facteur pronostique. La littérature a montré le rôle de ce facteur. En effet, Ochiai et al ont étudié 117 patients présentant des marges positives afin d'évaluer l'influence de la longueur de la marge positive. La longueur totale de marge positive était déterminée en additionnant l'ensemble des longueurs de marge en contact avec la surface ancrée. La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 74,6%. Il n'y avait pas de différence significative sur la récurrence biologique entre le groupe avec une marge ≤ 1 mm et le groupe avec marge comprise entre 1,1 mm et 3 mm. Par contre, ils retrouvaient une différence significative sur la récurrence entre le groupe avec marge ≤ 3 mm et le groupe > 3 mm ($p < 0,01$). En analyse multivariée, une marge > 3 mm était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique ($p < 0,01$) (18).

Cao et al ont étudié 294 patients afin de vérifier l'influence de la taille de la marge sur la survie sans récurrence biologique. La longueur moyenne des marges était de 3,90 mm (médiane 2,0 ; de 0,1 à 30,5). La longueur de la marge était un facteur pronostique indépendant de récurrence biologique en analyse univariée et multivariée ($p < 0,05$). Quand les patients étaient appariés selon le stade pathologique, la longueur de la marge était un facteur indépendant de récurrence biologique pour 185 patients avec un stade pT2 mais pas pour 109 patients avec stade pT3 (19).

Enfin, une étude européenne a étudié 904 patients avec marges positives. Une taille supérieure à 3 mm était un facteur pronostique de récurrence biologique (HR, 2,84 IC : [1,76-4,59]) (20).

Notre étude a confirmé que la taille des marges supérieure à 3 mm était un facteur pronostique de récurrence biologique en analyse univariée et multivariée ($p = 0,013$ et $p = 0,001$).

8. Conclusion

Nous avons étudié l'influence du score de Gleason au niveau des marges chirurgicales positives des pièces de prostatectomie dans une étude rétrospective sur 101 patients.

Notre étude a montré que le score de Gleason des marges positives influait sur la récurrence biologique. Nous conseillons donc d'ajouter ce score en plus de la longueur de la marge et de la localisation sur le compte-rendu anatomopathologique.

Nous avons également déterminé qu'un score de Gleason supérieur à 7 au niveau des marges positives était un facteur de mauvais pronostic nécessitant la réalisation d'une radiothérapie adjuvante.

Enfin, nous avons déterminé qu'une marge chirurgicale positive supérieure à 3 mm et un PSA initial > 10 ng/mL étaient des facteurs pronostiques de récurrence biologique.

9. Références bibliographiques

1. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011.
2. Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard J-J, Pfister C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2013 Nov;23 Suppl 2:S51–54.
3. Inoue H, Nishimura K, Yamaguchi S, Nonomura N, Hara T. Prostate-specific antigen measured 3 months after radical prostatectomy as a new predictor of biochemical recurrence. *Int J Clin Oncol*. 2014 Mar 21;
4. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):985–90.
5. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035–41.
6. Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome. *Urology*. 1995 Mar;45(3):476–83.
7. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, Lee WR, Koontz BF, Anscher MS, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):3925–32.
8. Nielsen ME, Trock BJ, Walsh PC. Salvage or adjuvant radiation therapy: counseling patients on the benefits. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2010 Feb;8(2):228–37.
9. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1171–1177; quiz 1295.
10. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 1997 Nov;50(5):733–9.
11. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007 Nov;70(5):965–9.
12. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996 Mar;20(3):286–92.
13. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1826–30.
14. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428–34.
15. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):555–65.

16. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1850–7.
17. Choo MS, Cho SY, Ko K, Jeong CW, Lee SB, Ku JH, et al. Impact of positive surgical margins and their locations after radical prostatectomy: comparison of biochemical recurrence according to risk stratification and surgical modality. *World J Urol.* 2013 Dec 21;
18. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, Bhadkamkar V, Babaian RJ. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology.* 2008 Feb;71(2):308–12.
19. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology.* 2011 Jun;77(6):1409–14.
20. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, Olsson M, Akre O, Haendler L, et al. The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robotic-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up time of five years. *BJU Int.* 2013 Oct 4;
21. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, Leibovich BC, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer.* 2002 Sep 15;95(6):1215–9.
22. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2009 Oct;182(4):1357–63.
23. Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol.* 2010 Jul;34(7):994–1001.
24. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology.* 2010 Nov;76(5):1206–9.
25. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes A-M, Chatfield M, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 2012 Jun;109(12):1794–800.
26. Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, Savage CJ, Maschino AC, Al-Ahmadie HA, et al. Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *J Urol.* 2013 Apr;189(4):1302–7.
27. Huang JG, Pedersen J, Hong MKH, Harewood LM, Peters J, Costello AJ, et al. Presence or absence of a positive pathological margin outperforms any other margin-associated variable in predicting clinically relevant biochemical recurrence in Gleason 7 prostate cancer. *BJU Int.* 2013 May;111(6):921–7.
28. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):960–964; discussion 964–965.
29. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1156–61.

30. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995 Jul;154(1):131–8.
31. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1043–52.
32. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE. Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology.* 1993 Mar;41(3):207–16.
33. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW, Bruzek DJ, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 1988 Apr;139(4):766–72.
34. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991 May;145(5):907–23.
35. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol.* 1993 Mar;149(3):516–8.
36. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol.* 1992 Mar;23(3):258–66.
37. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746–57.
38. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–4.
39. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):528–34.
40. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Eickholt JT, Zincke H. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1996 Jul;156(1):137–43.
41. Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML. Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1277–1280; discussion 1280–1281.
42. Reese AC, Cooperberg MR, Carroll PR. Minimal impact of clinical stage on prostate cancer prognosis among contemporary patients with clinically localized disease. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):114–9.
43. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125–8.
44. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr;136(4):426–34.
45. Comp erat E, Camparo P, Srigley J, Delahunt B, Egevad L, ISUP Consensus Working Group. [International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens]. *Ann Pathol.* 2013 Jun;33(3):155–61.
46. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology.* 2012 Jan;60(1):75–86.

47. Malavaud B, Game X, Villers A, Mouzin M, Mazerolles C, Rischmann P, et al. [Secondary biological recurrence after radical prostatectomy: multivariate analysis of prognostic clinical, biological, and histologic factors]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2001 Apr;11(2):277–82.
48. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753–60.
49. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Trock BJ, Partin AW, Walsh PC, et al. Natural History of Pathologically Organ-Confined (pT2), Gleason ≤ 6 Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy. *Urology*. 2008 Jul;72(1):172–6.
50. Chun FK-H, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol*. 2006 Aug;24(3):273–80.
51. Pinto F, Prayer-Galetti T, Gardiman M, Sacco E, Ciaccia M, Fracalanza S, et al. Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int*. 2006;76(3):202–8.
52. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Sakr W, Grignon DJ, Banerjee M, et al. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? *Urology*. 1999 Feb;53(2):372–7.
53. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000 Nov 1;56(5):823–7.
54. Perrotti M, Rabbani F, Russo P, Solomon MC, Fair WR. Early prostate cancer detection and potential for surgical cure in men with poorly differentiated tumors. *Urology*. 1998 Jul;52(1):106–10.
55. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1843–9.
56. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 1994 Jan;43(1):60–66; discussion 66–67.
57. Adam M, Hannah A, Budäus L, Steuber T, Salomon G, Michl U, et al. A Tertiary Gleason Pattern in the Prostatectomy Specimen and its Association with Adverse Outcome after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2014 Feb 8;
58. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, Moul JW, Miranda-Sousa AJ, Sexton WJ. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):516–522; discussion 522.
59. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004 Mar;28(3):394–8.
60. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2011 Jan;24(1):16–25.
61. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol*. 1993 Jun;149(6):1478–81.

62. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999 Apr 21;281(15):1395–400.
63. Ohori M, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT, Lerner SP. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):500–4.
64. Hansen J, Bianchi M, Sun M, Rink M, Castiglione F, Abdollah F, et al. Percentage of high-grade tumour volume does not meaningfully improve prediction of early biochemical recurrence after radical prostatectomy compared with Gleason score. *BJU Int.* 2014 Mar;113(3):399–407.
65. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):567–94.
66. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 1993 Jun 1;71(11):3582–93.
67. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology.* 2003 Aug;62(2):304–9.
68. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1993 Dec;17(12):1252–61.
69. Sapre N, Pedersen J, Hong MK, Harewood L, Peters J, Costello AJ, et al. Re-evaluating the biological significance of seminal vesicle invasion (SVI) in locally advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Dec;110 Suppl 4:58–63.
70. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 Jan;13(1):21–7.
71. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):910–4.
72. Wheeler TM, Dillioglulugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol.* 1998 Aug;29(8):856–62.
73. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2011 Jan;24(1):48–57.
74. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol.* 2001 Jan;165(1):119–25.
75. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1003–9.
76. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):903–7.

77. Hawkins CA, Bergstralh EJ, Lieber MM, Zincke H. Influence of DNA ploidy and adjuvant treatment on progression and survival in patients with pathologic stage T3 (PT3) prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1995 Sep;46(3):356–64.
78. Nativ O, Winkler HZ, Raz Y, Therneau TM, Farrow GM, Myers RP, et al. Stage C prostatic adenocarcinoma: flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. *Mayo Clin Proc*. 1989 Aug;64(8):911–9.
79. Montgomery BT, Nativ O, Blute ML, Farrow GM, Myers RP, Zincke H, et al. Stage B prostate adenocarcinoma. Flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1990 Mar;125(3):327–31.
80. Carmichael MJ, Veltri RW, Partin AW, Miller MC, Walsh PC, Epstein JI. Deoxyribonucleic acid ploidy analysis as a predictor of recurrence following radical prostatectomy for stage T2 disease. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):1015–9.
81. Humphrey PA, Walther PJ, Currin SM, Vollmer RT. Histologic grade, DNA ploidy, and intraglandular tumor extent as indicators of tumor progression of clinical stage B prostatic carcinoma. A direct comparison. *Am J Surg Pathol*. 1991 Dec;15(12):1165–70.
82. Jones EC, McNeal J, Bruchovsky N, de Jong G. DNA content in prostatic adenocarcinoma. A flow cytometry study of the predictive value of aneuploidy for tumor volume, percentage Gleason grade 4 and 5, and lymph node metastases. *Cancer*. 1990 Aug 15;66(4):752–7.
83. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*. 1988 Jun;139(6):1235–41.
84. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958 Jun;53(282):457.
85. Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika*. 1975 Aug 1;62(2):269–76.
86. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2004.
87. Lennernäs B, Edgren M, Häggman M, Norlén BJ, Nilsson S. Postoperative radiotherapy after prostatectomy—a review. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(1):10–5.
88. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2924–30.
89. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13;366(9485):572–8.
90. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2006 Nov 15;296(19):2329–35.

10. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.