



**HAL**  
open science

# **Prediction of the risk of lymph node involvement before radical prostatectomy: evaluation of the Briganti's nomogram application**

Nicolas Peilleron

## ► **To cite this version:**

Nicolas Peilleron. Prediction of the risk of lymph node involvement before radical prostatectomy: evaluation of the Briganti's nomogram application. Human health and pathology. 2018. <dumas-01891532>

**HAL Id: dumas-01891532**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01891532v1>**

Submitted on 9 Oct 2018

**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.



HAL Authorization



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

**PRÉDICTION DU RISQUE D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AVANT  
PROSTATECTOMIE RADICALE :  
ÉVALUATION DE L'APPLICATION DU NOMOGRAMME DE BRIGANTI**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DIPLÔME  
D'ÉTAT

Par Monsieur Nicolas PEILLERON  
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 3 Octobre 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gaëlle FIARD

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

Monsieur le Professeur Jean-Alexandre LONG

Monsieur le Professeur Michel BOLLA

Monsieur le Docteur Camille VERRY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

## REMERCIEMENTS

**A Chloé,**

Telle une étoile resplendissante, ta lumière me rassure quand le ciel s'assombrit,

Ta chaleur me donne la force de me surpasser,

J'ai une chance incroyable de t'avoir à mes côtés,

Merci d'avoir donné naissance à notre magnifique petit bébé,

Oscar qui ne cesse chaque jour d'embellir notre vie

## **Aux membres du jury,**

### **Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes,**

Merci de m'avoir guidé dans ce travail, comme tout au long de ma formation, en distillant vos conseils avisés. Merci de m'avoir aidé à progresser en me poussant à être toujours plus rigoureux et à aller découvrir d'autres horizons à la fois urologiques et scientifiques, et en nous rappelant que le bien du patient restera toujours notre priorité numéro 1 ! Merci pour la confiance que vous m'accordez. Merci de m'avoir accepté au sein de votre superbe équipe et de veiller sur nous comme un chef de famille !

### **Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud,**

Merci de me faire l'honneur de votre présence dans mon jury. Votre dynamisme communicatif motive les jeunes comme moi à donner leur maximum. Pour l'anglais c'est loin d'être gagné mais qu'importe ne désespérez pas pour autant, grâce à vous le 14<sup>ème</sup> est devenue une deuxième maison toujours en pleine émulation où il règne une ambiance joyeuse, réconfortante, et chaleureuse ! La passion dévorante de l'urologie qui vous anime contamine tous les heureux passagers qui comme moi montent à bord du 14<sup>ème</sup> !

### **Monsieur le Professeur Jean-Alexandre Long,**

Notre rencontre reste encore gravée dans ma mémoire : Juste après mon choix d'internat, je venais me présenter au service, je n'osais pas rentrer dans la salle de staff du 14<sup>ème</sup> où un débat enflammé animait déjà l'assemblée, et tu es venu m'accueillir avec une gentillesse incroyable qui m'a tout de suite mis en confiance. Merci pour ta disponibilité à l'image des abstracts de l'AFU que tu nous aides à préparer même quand on s'y prend au dernier moment, ou encore des coups de main dans le service ou aux urgences que tu nous donnes toujours de bon cœur ! Merci pour ta confiance à l'image des blocs passés avec toi où tu n'hésites pas à échanger ta place avec la nôtre, au robot par exemple. Merci pour ton amitié si précieuse !

### **Madame le Docteur Gaëlle Fiard,**

L'aboutissement de cette thèse, je te le dois tout particulièrement à toi, en m'ayant fait l'honneur de la diriger. Ce fut un immense plaisir de travailler à tes côtés ! Un grand merci

s'impose ! Pour toutes ces belles choses que tu m'as apprises aussi, au bloc ou dans la vie « urologique » ! Quand je t'avais eu au téléphone la première fois pour choisir ma ville d'internat, je ne te connaissais pas encore mais j'imaginai une personne super sympa, passionnée, certainement très douée et marrante ... énormément de qualités qui se sont confirmées quand je t'ai rencontré ! Tu es un peu comme une grande sœur géniale sur qui on prend exemple et qui est toujours là quand on a besoin, dans les bons moments et les moins bons. Avec toi la relève est assurée au 14<sup>ème</sup> ! On a beaucoup de chance de t'avoir parmi nous. Merci encore pour ton amitié, ta patience et ta générosité qui ont beaucoup comptés pour moi au cours de ces six années passées à Grenoble, et m'ont fait devenir je l'espère un bon médecin !

**Monsieur le Professeur Michel Bolla,**

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Vous êtes un grand professeur et un exemple pour les jeunes générations comme la mienne eut égard à votre éloquence qui ne laisse jamais de marbre ! Merci d'avoir pris le temps de partager votre expérience avec un « étranger » de votre spécialité. Etranger et en même temps aussi un peu de la famille au vu de la belle communauté que forment la radiothérapie et l'urologie au CHU de Grenoble !

**Monsieur le Docteur Camille Verry,**

Merci d'avoir accepté mon invitation à faire partie de mon jury. Avec toi tout paraît simple et évident ! J'ai tellement passé un semestre agréable à tes côtés en radiothérapie que le bloc ne m'a presque pas trop manquer ! Merci pour ton accessibilité et ta gentillesse. Merci de m'avoir coaché et appris les rudiments de la radiothérapie. Grâce à toi je suis un urologue plus complet et moins autocentré sur ma spécialité. Mr Bolla a trouvé son digne successeur !

**A mes mentors et guides spirituels,**

**Au Docteur Caroline Thuillier,**

Ateliers peinture sur tasses de bloc, enchainement de gâteaux du vendredi tous plus délicieux les uns que les autres, playlists d'Amir ou de Mika en boucle sur fond de promonto, dégustation de chocolat bonnat en lendemain de PMO, avec toi on ne s'ennuie jamais ! Tes

« chatons » comme tu nous appelles, ont bien de la chance de t'avoir car avec toi la routine et la monotonie sont des mots qui disparaissent de notre vocabulaire !

**Au Docteur Bernard Boillot,**

« Comme disait la jeune mariée ... les conneries je les ai toutes faites ! » Merci pour ton enseignement qui tu distilles avec tant de bonne humeur ! Toujours un mot pour rire, un bon tuyau ou une pirouette qui nous sort d'un mauvais coup et qu'on ne trouvera jamais dans les livres !

**Au Docteur Nicolas Terrier,**

« Il y a deux catégories d'internes : les nuisibles et les inutiles, contente toi d'être dans la deuxième catégorie ». Merci Nico pour ton humour, pour tes expressions alambiquées dont toi seul a le secret, pour ton accessibilité et ta gentillesse ! Véritable puits de sciences, on se demande parfois où tu vas chercher tout ça ! Merci de donner de ton temps pour nous apprendre chaque jour un peu plus la belle urologie !

**Au Docteur Olivier Skowron,**

Grâce à toi j'ai fait mes premières armes dans les meilleures conditions possibles. De bébé chirurgien je suis devenu apprenti chirurgien et j'espère bientôt passer à l'étape suivante ! Un vrai pédagogue dans l'âme c'est un véritable plaisir d'apprendre à tes côtés et de prendre exemple sur toi !

**Au Docteur Christophe Valignat,**

La première fois qu'on te voit on ne peut pas s'empêcher d'être un peu impressionné. Et en fait on découvre assez vite une personne attachante, drôle, et à l'humour implacable ! Merci de m'avoir accompagné dans mes premières heures urologiques ! Merci de m'avoir montré qu'on peut allier plusieurs passions dans la vie ! Merci de m'avoir fait découvrir cette belle ville d'Annecy !

**Au Docteur Valentin Arnoux,**

Tu m'as remis le manuel de survie de l'interne d'urologie, et pour cela je ne te remercierai jamais assez ! Merci pour ton amitié ! Merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ces 5

belles années ! Qui ne voudrait pas te ressembler ? Super chirurgien et sportif aguerri !  
Merci de nous montrer la voie comme tu le fais et hâte de te retrouver pour de nouvelles  
aventures !

**Au Docteur Guillaume Pic,**

Ton passage à Grenoble mon Guigui a laissé un vide dans le cœur de beaucoup de grenoblois  
dont je fais partie. Avec toi l'art et la noblesse de la chirurgie prennent tout leur sens ! Merci  
pour tous ces moments géniaux qu'on a passé ensemble au 14<sup>ème</sup> ou en dehors ! J'espère  
qu'on se reverra pour refaire le monde comme au bon vieux temps !

**Au Docteur Ji-Wann Lee,**

Niçois d'origine mais désormais grenoblois d'adoption, ce fut un réel plaisir de t'avoir  
rencontré et de t'avoir eu comme chef ! Toujours de bons conseils et toujours de bonne  
humeur, on ne regrette jamais de faire appel à toi ! Merci pour tous ces bons moments  
passés ensemble, pour ta disponibilité et ton amitié !

**Au Docteur Arnaud Seigneurin,**

Tu m'as rendu un fier service avec l'analyse statistique de toutes mes données,  
indispensable pour mener ce travail à son terme. Merci pour ta disponibilité et ton aide  
précieuses !

Année : 2018

**PRÉDICTION DU RISQUE D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AVANT  
PROSTATECTOMIE RADICALE :  
ÉVALUATION DE L'APPLICATION DU NOMOGRAMME DE BRIGANTI**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DIPLÔME  
D'ÉTAT

Par Monsieur Nicolas PEILLERON  
Né(e) le 07/12/1988 à Nancy

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 3 Octobre 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gaëlle FIARD

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

Monsieur le Professeur Jean-Alexandre LONG

Monsieur le Professeur Michel BOLLA

Monsieur le Docteur Camille VERRY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## **ABRÉVIATIONS**

**ROC** Receiver Operator Characteristic

**AUC** Area Under the Curve

**PSA** Prostate Specific Antigen

**IRM** Imagerie par Résonance Magnétique

**CNIL** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**ISUP** International Society of Urological Pathology

**EAU** European Association of Urology

**AFU** Association Française d'Urologie

**GETUG** Groupe d'Etude des Tumeurs UroGénitales

**PCa** Prostate Cancer

**RP** Radical Prostatectomy

**eBPLND** extended Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection

**LNI** Lymph Node Involvement

**BCR** BioChemical Recurrence

**IQR** Interquartile Range

**MRI** Magnetic Resonance Imaging

**DRE** Digital Rectal Examination

**EEP** Extra-Prostatic Extension

**Se** Sensitivity

**Sp** Specificity

**VPP** Positive Predictive Value

**VPN** Negative Predictive Value

## RÉSUMÉ :

**Introduction :** L'utilisation du nomogramme de Briganti est recommandée pour poser l'indication d'un curage ganglionnaire lors de la prise en charge d'un cancer de prostate par prostatectomie radicale. Notre travail visait à évaluer la valeur prédictive du nomogramme appliqué aux patients pris en charge pour une prostatectomie avec curage ganglionnaire au CHU de Grenoble Alpes pendant 12 ans.

**Méthodes :** Nous avons analysé au cours du temps les données épidémiologiques et de prise en charge de 285 patients dont 175 à risque intermédiaire, et calculé leur score de Briganti. Sa précision a été évaluée grâce à la réalisation d'une courbe ROC. Les facteurs prédictifs d'atteinte ganglionnaire ont été recherchés. Les survies sans récurrence biochimique et sans progression ont été comparées selon le statut ganglionnaire.

**Résultats :** Les taux de patients à risque intermédiaire et haut, et dont le score de Gleason était  $\geq 7(4+3)$  ont progressé. La survie et le taux de complications sont restés stables au cours du temps malgré le développement de la voie d'abord mini-invasive. Le nomogramme de Briganti appliqué à l'ensemble de la cohorte a montré une bonne précision (AUC=0,75) pour la prédiction de l'atteinte ganglionnaire, ce qui n'était pas le cas pour la population des patients à risque intermédiaire considérés isolément (AUC=0,53). Le taux de PSA, le pourcentage de biopsies positives et l'extension extra prostatique à l'IRM étaient associés à l'atteinte ganglionnaire.

**Conclusion :** Pour les patients à risque intermédiaire, dans cette cohorte rétrospective grenobloise, l'utilisation systématique du nomogramme aurait permis d'éviter 110 curages mais négligé 9 cas d'atteinte ganglionnaire.

**MOTS CLÉS :** Adénocarcinome prostatique localisé ; Curage ganglionnaire pelvien ; Nomogramme de Briganti

**FILIÈRE :** Urologie

**Prediction of the risk of lymph node involvement before radical prostatectomy:  
Evaluation of the Briganti's nomogram application**

**Introduction:** The use of Briganti's nomogram is recommended for the indication of lymph node dissection in the management of prostate cancer by radical prostatectomy. Our aim was to evaluate the predictive value of the nomogram applied to patients treated by radical prostatectomy and lymph node dissection at Grenoble University Hospital for 12 years.

**Methods:** We analyzed over time the epidemiological and management data of 285 patients including 175 at intermediate risk, and calculated their Briganti score. Its accuracy has been evaluated thanks to the realization of a ROC curve. Predictors of lymph node involvement were sought. Biochemical recurrence-free survival and progression-free survival rates were compared according to lymph node status.

**Results:** Proportions of intermediate and high-risk patients with a Gleason score  $\geq 7$  (4 + 3) increased. Survival and complication rates remained stable over time despite the development of the minimally invasive approach. Briganti's nomogram applied to the entire cohort showed good accuracy (AUC = 0.75) for predicting lymph node involvement, which was not the case for the population of intermediate-risk patients (AUC = 0.53). PSA, percentage of positive biopsies, and extra prostatic extension on MRI were associated with lymph node involvement.

**Conclusion:** In this retrospective cohort from Grenoble, the systematic use of the nomogram would have avoided 110 lymph node dissection but missed 9 cases of lymph node involvement for intermediate-risk patients.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Evolution de l'épidémiologie de la prise en charge chirurgicale du cancer de la prostate par prostatectomie et curage ganglionnaire dans un centre hospitalier universitaire sur 12 ans. ....</b>	<b>17</b>
2.1. Résumé .....	17
2.2. Introduction .....	19
2.3. Matériel et Méthodes .....	21
2.3.1. <i>Patients et méthodes</i> .....	21
2.3.2. <i>Analyse statistique</i> .....	22
2.4. Résultats.....	24
2.5. Discussion .....	33
2.6. Conclusion.....	41
<b>3. External validation of the accuracy of the Briganti nomogram as a predictor of lymph node metastases in patients with intermediate-risk prostate cancer .....</b>	<b>42</b>
3.1. Abstract.....	42
3.2. Introduction .....	45
3.3. Matériel and Méthods .....	47
3.3.1. <i>Patients and methods</i> .....	47
3.3.2. <i>Statistical analysis</i> .....	49
3.4. Results.....	51
3.4.1. <i>Population</i> .....	51
3.4.2. <i>Roc curve analysis and Calibration plot</i> .....	55
3.4.3. <i>Predictors of score failure and lymph node involvement</i> .....	57
3.4.4. <i>Survival data</i> .....	58
3.4.5. <i>Performance indices of the score</i> .....	60
3.4.6. <i>Distribution of intermediate-risk patients according to the results of Briganti score and lymph node dissection</i> .....	61
3.5. Discussion .....	63
3.6. Conclusion.....	70
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>71</b>
<b>5. Références .....</b>	<b>72</b>

## 1. Introduction

Les patients qui présentent un cancer localisé de la prostate sont classés en 3 groupes de risque de récurrence après traitement curatif (faible, intermédiaire et haut) selon des critères cliniques (stade clinique au toucher rectal et taux de PSA (Prostate specific antigen)) et histologiques (grade de Gleason) qui composent le score de D'Amico (1).

La prostatectomie radicale est une option thérapeutique pour la prise en charge des cancers localisés, et de certains cancers localement avancés sélectionnés. Selon les recommandations actuelles des sociétés savantes françaises (2) et européennes (3), les patients candidats à une prostatectomie radicale à risque intermédiaire avec une probabilité d'envahissement ganglionnaire >5%, et les patients à haut risque, nécessitent la réalisation d'un curage pelvien étendu associé au geste de prostatectomie.

Le curage lymphonodal est actuellement le meilleur moyen de stadification de la maladie au niveau ganglionnaire. Il a de fait un intérêt pronostic démontré puisque les patients N+ ont un pronostic moins favorable que les patients N0. Cependant, l'intérêt curatif du curage est toujours débattu, un bénéfice pourrait être attendu chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire limité et aucune maladie ganglionnaire résiduelle après la lymphadenectomie.

Le recours aux nomogrammes pour le calcul d'une probabilité d'envahissement ganglionnaire, plutôt que la réalisation d'un curage systématique, est justifié par la morbidité de ce geste. Sa réalisation par excès expose en effet une partie des patients à un

risque de complications non négligeable principalement hémorragiques, thromboemboliques et lymphatiques (Lymphoedème, lymphocèle) (4).

Le nomogramme présenté par l'équipe de Briganti en 2006 puis révisé en 2012 est le plus récent, et la cohorte de patients utilisée pour sa mise au point est contemporaine (5,6). Il prend en compte le taux de PSA, le stade clinique, les deux composantes du score de Gleason ainsi que le pourcentage de biopsies positives depuis 2012. Plusieurs études de validation externes ont montré son intérêt (7–11). Pour autant, l'expertise, la technique et l'épidémiologie propre à chaque centre ne garantissent pas la parfaite applicabilité du nomogramme en dehors des centres en ayant réalisé la validation.

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer l'application du nomogramme de Briganti à une cohorte de patients traités par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire sur 12 ans au CHUGA (Centre hospitalier universitaire de Grenoble Alpes). Ce travail a également été l'occasion de rapporter l'évolution de l'épidémiologie et des pratiques ainsi que les résultats de cette prise en charge.

## 2. Evolution de l'épidémiologie de la prise en charge chirurgicale du cancer de la prostate par prostatectomie et curage ganglionnaire dans un centre hospitalier universitaire sur 12 ans.

### 2.1. Résumé

**Introduction :** Notre étude vise à décrire l'évolution épidémiologique des adénocarcinomes prostatiques traités par prostatectomie et curage ganglionnaire, la stratégie diagnostique et thérapeutique et l'impact sur la survie sans récurrence, la survie spécifique et la survie globale.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons rétrospectivement analysé les dossiers des patients traités par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire dans notre centre entre 2005 et 2017. Nous avons comparé suivant deux périodes les données épidémiologiques et thérapeutiques, ainsi que les courbes de survie sans récurrence biochimique et sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier.

**Résultats :** 630 prostatectomies ont été réalisées dont 285(45.2%) avec curage ganglionnaire. L'âge médian était de 64(59-67) ans. Le suivi médian était de 27(8-60) mois. Sur cette période, le taux de patients avec un risque de D'AMICO intermédiaire et/ou élevé est passé de 73.7%(N=104) à 95.2%(N=137) ( $p<0.002$ ). Le taux de pT3-4 de 52.5%(N=74) à 33.3%(N=48) ( $p=0.003$ ). Le taux de Gleason 6(3+3) sur biopsies et pièce opératoire a diminué, passant respectivement de 43.3%(N=61) à 12.5%(N=18) et de 23.4%(N=33) à 9%(N=13) ( $p<0.002$ ). Le nombre de ganglions prélevés médian a également diminué, passant de 12(8-18) à 9(7-12) ( $p<0.002$ ). Le taux de prostatectomies coelioscopiques robot-assistées a augmenté, passant de 0% à 56.9%(N=82) ( $p<0.002$ ). Le taux de marges chirurgicales positives a également augmenté, passant de 29.8%(N=42) à 47.2%(N=68) ( $p=0.003$ ). Vingt et

un pour cent des patients (N=60) avaient une sous-estimation de leur score de Gleason sur les biopsies et 9.1%(N=26) une surestimation de leur stade à l'IRM. Le taux de complications liées au curage de grade CLAVIEN  $\geq 3$  de 4.6%(N=13) est resté stable. Les survies sans récurrence et sans progression n'ont pas différé significativement au cours du temps.

**Conclusion :** Représentant l'évolution des recommandations, nous avons observé au sein de notre cohorte une augmentation attendue du taux de patients à risque intermédiaire et haut au détriment des risques faibles. La voie d'abord coelioscopique robot-assistée s'est progressivement imposée sans compromettre la survie des patients malgré un taux de marges chirurgicales un peu plus important et un nombre de ganglions retirés inférieurs, sans doute témoins de la courbe d'apprentissage de la technique.

## 2.2. Introduction

Le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent en France avec 16% des cas incidents en 2011 (53917 cas – 97,7/100000). Le pic d'incidence se situe à 70 ans. Il représente 7,5% de l'ensemble des décès par cancer ce qui le classe au 5<sup>ème</sup> rang des décès par cancer (8893 décès – 10,5/100000) (12).

Les cancers localisés sont répartis en 3 groupes de risque de récurrence après traitement curatif selon la classification de D'AMICO : faible, intermédiaire et haut (1). La prostatectomie radicale est un des traitements de référence. et actuellement une option thérapeutique recommandée pour la prise en charge des cancers à risque intermédiaire, et certains cas sélectionnés de cancers à haut risque (2,3).

Le curage ganglionnaire pelvien étendu est actuellement le meilleur moyen de stadification ganglionnaire. Initialement limité au cadre ilio-obturateur, il doit désormais être étendu jusqu'à la bifurcation iliaque (15–17). Le taux de complications associées reste élevé (de 20 à 75%) (18). Initialement proposé à tous les patients, sa réalisation est désormais recommandée pour les tumeurs de haut risque et les tumeurs de risque intermédiaire quand le risque d'envahissement ganglionnaire dépasse 5% (2,3). Ce risque peut être estimé via l'utilisation de nomogrammes (Briganti, MSKCC, Roach). Les voies d'abord mini-invasives (coelioscopique ou coelioscopique robot-assistée) sont progressivement venues concurrencer la voie ouverte, sans montrer de supériorité en termes de résultats carcinologiques et fonctionnels.

Nous avons analysé l'évolution des caractéristiques épidémiologiques, de l'attitude thérapeutique et de l'impact sur la survie sans récurrence et sans progression d'une cohorte de patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale associée un curage ganglionnaire pelvien sur une période de 12 ans, au CHUGA.

## 2.3. Matériel et Méthodes

### 2.3.1. Patients et méthodes

Nous avons rétrospectivement analysé les dossiers des patients opérés d'une prostatectomie radicale associée à un curage ganglionnaire dans notre centre entre Octobre 2005 et Aout 2017. L'autorisation de la CNIL pour l'extraction et l'exploitation des données personnelles des patients a été obtenue. Pour chaque patient, nous avons recueilli les données de stadification pré et post-opératoires, de prise en charge thérapeutique et de suivi.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan préopératoire comprenant un toucher rectal associé à un taux de PSA, une IRM pelvienne, et une scintigraphie osseuse pour les patients à haut risque de récurrence. Le stade clinique a été déterminé selon la classification cTNM de 2002 actualisée en 2010.

Les biopsies prostatiques étaient réalisées selon le schéma actuellement recommandé de 12 biopsies randomisées par voie écho guidée, avec l'utilisation depuis 2011 du système Koelis de fusion échographie-IRM permettant la réalisation de biopsies ciblées. Le score de Gleason a été déterminé par des anatomopathologistes spécialisés en urologie sur les biopsies et la pièce opératoire selon le système de grading défini par Gleason en 1966 et revu par l'ISUP (International Society of Urological Pathology) en 2005 puis en 2014. Ces anatomopathologistes rapportaient également le stade pathologique en se référant à la classification pTNM de 2002 actualisée en 2009.

La technique de prostatectomie radicale a évolué au fil des années avec l'utilisation de la voie d'abord coelioscopique depuis 2009 puis de la voie d'abord coelioscopique robot assistée depuis 2014.

Le PSA était systématiquement contrôlé 4 à 6 semaines après la chirurgie. Il était considéré dosable si supérieur à 0.2 ng/ml. Un dosage à 6 semaines d'intervalle était alors réalisé pour confirmer la dosabilité. La récurrence biochimique était définie par une valeur de PSA supérieure à 0.2 ng/ml au cours du suivi après prostatectomie radicale. Un dosage à 6 semaines d'intervalle était réalisé pour confirmer la récurrence. Le seuil était fixé à 0.4 ng/ml après radiothérapie adjuvante. Un bilan d'extension comprenant un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse était réalisé afin de déterminer le site de la récurrence (locale ou métastatique). La progression biologique était définie par la ré-ascension du PSA au-dessus de 0.4 ng/ml après traitement de la récurrence biologique. La progression clinique et/ou radiologique était définie par l'apparition de nouvelles métastases au cours du suivi après traitement de la récurrence initiale.

La survie sans récurrence biochimique et la survie sans progression ont été respectivement définies par la durée de survie jusqu'à la récurrence biochimique et la durée de survie jusqu'à la progression.

### **2.3.2. Analyse statistique**

Nous avons utilisé les logiciels STATA et R pour la réalisation des analyses statistiques.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de fréquences et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites quant à elles par leurs médianes, respectivement accompagnées des écarts interquartiles correspondants.

Nous avons choisi de comparer les données épidémiologiques recueillies entre 2 périodes distinctes : la première de 2005 à 2011 et la deuxième de 2011 à 2017. Des courbes de tendance année par année ont été construites ainsi que des diagrammes décrivant l'évolution des caractéristiques épidémiologiques au cours du temps.

Le test du Chi<sup>2</sup> et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons de variables qualitatives. Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives.

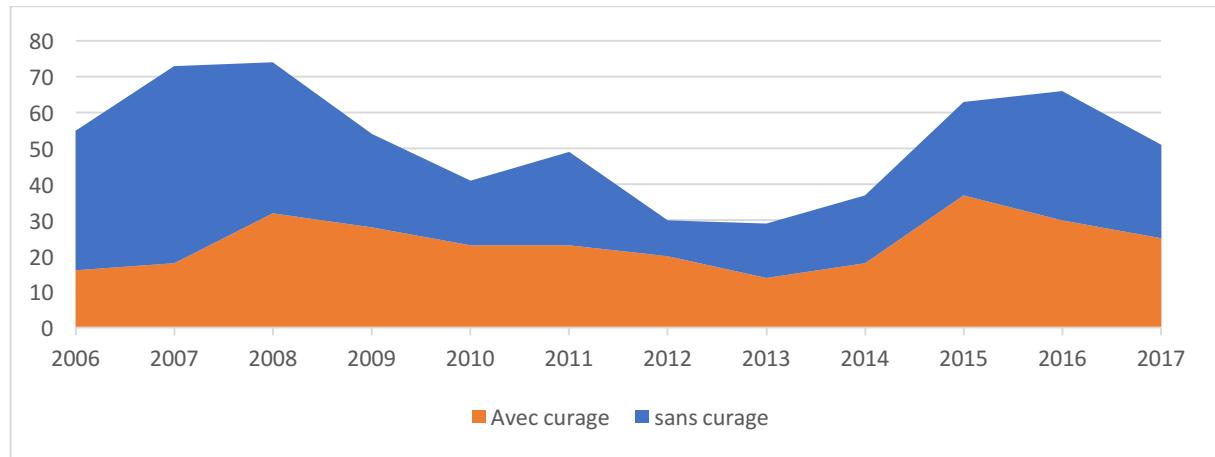
Les courbes de survie sans récurrence biochimique, sans progression, spécifique et globale ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Là encore, ces courbes ont été comparées sur les 2 périodes précédemment décrites via l'utilisation du log rank test.

Le seuil de significativité a été classiquement fixé à 0.05. La correction de Bonferroni a été appliquée aux tests réalisés pour la comparaison des 2 périodes de suivi afin de limiter le risque d'inflation du risque alpha dû au nombre élevé de tests réalisés (23). Le degré de significativité  $p$  a été divisé par le nombre de tests réalisés. Le seuil de significativité final retenu a été ainsi fixé à 0.002.

## 2.4. Résultats

Entre 2005 et 2017, 630 prostatectomies radicales ont été réalisées dont 285 avec curage ganglionnaire dans notre centre. L'évolution de leur nombre et de la proportion de celles réalisées avec curage sont présentés dans la **figure 1**.

**Figure 1. Nombre total de prostatectomies radicales avec curage ganglionnaire par année**



Les données de stadification pré et post-opératoires sont résumées dans le **tableau 1**. Parmi les 285 patients inclus dont l'âge médian était de 64 ans (59-67), respectivement 15.4%(N=44), 61.4%(N=175) et 23.2%(N=66) des patients étaient à risque de récurrence faible, intermédiaire et haut selon la classification de D'AMICO. Le taux de T3 suspectés à l'IRM était de 23.2%(N=66) avec une atteinte de la capsule, des vésicules séminales et des organes de voisinage dans respectivement 22.1%(N=63), 2.8%(N=8) et 1.1%(N=3) des cas.

Sur l'ensemble de la cohorte, 38.6 %(N=110) des patients présentaient des marges chirurgicales positives. Le taux de marges positives était de 53.5%(N=62) pour les pT3 et de 28%(N=46) pour les pT2. Le nombre médian de ganglions prélevés pour la voie ouverte, la voie coelioscopique et la voie coelioscopique robot-assisté était respectivement de 11(8-16), 5(4-8) et 9(7-12). Un envahissement ganglionnaire était présent chez 9.5 %(N=27) des patients.

**Tableau 1. Données de stadification pré et post opératoire**

<b>N = 285</b>	
<b>Age (années)</b>	64 (59-67)
<b>PSA pré-opératoire (ng/ml)</b>	7.8 (5.6-11.0)
<b>Risque D'Amico, N (%)</b>	
- Faible	44 (15.4)
- Intermediaire	175 (61.4)
- Haut	66 (23.2)
<b>Facteurs de haut risque de récurrence, N (%)</b>	
- Un parmi :	
○ PSA > 20	15 (5.3)
○ stade > cT2b	25 (8.8)
○ Gleason > 7	36 (12.6)
- Deux	11 (3.9)
- Trois	1 (0.3)
<b>Stade cTNM, N (%)</b>	
- cT1	124 (43.5)
- cT2	156 (54.7)
- cT3	5 (1.8)
<b>T3/T4 IRM, N (%)</b>	66 (23.2)
- Capsule	63 (22.1)
- Vésicules séminales	8 (2.8)
- Organes de voisinage	3 (1.1)
<b>Score de Gleason sur biopsies, N (%)</b>	
- Gleason < 7	79 (27.7)
- Gleason 7 (3+4)	99 (34.7)
- Gleason 7 (4+3)	71 (24.9)
- Gleason > 7	36 (12.6)
<b>Stade pTNM, N (%)</b>	
- pT2	164 (57.5)
- pT3	118 (41.4)
- pT4	2 (0.7)
<b>Score de Gleason sur pièce opératoire, N (%)</b>	
- Gleason < 7	46 (16.1)
- Gleason 7 (3+4)	97 (34)
- Gleason 7 (4+3)	105 (36.8)
- Gleason > 7	36 (12.6)
<b>Marges chirurgicales positives, N (%)</b>	110 (38.6)
<b>Nombre de ganglions prélevés, N (écart interquartile)</b>	10 (7-14)
- Laparotomie	11 (8-16)
- Coelioscopie	5 (4-8)
- Coelioscopie robot assistée	9 (7-12)
<b>Envahissement ganglionnaire, N (%)</b>	27 (9.5)

A l'étude anatomopathologique finale, les taux respectifs d'upstaging et de dowstaging pour le stade évalué par l'IRM étaient de 0% et 9.1%(N=26). Quant au score de Gleason, les taux respectifs d'upgrading et de downgrading étaient de 21.1%(N=60) et 10.2%(N=29) (**Tableau 2**).

**Tableau 2. Corrélation entre la stadification post-opératoire et la stadification pré-opératoire au niveau du stade et du score de Gleason**

	<b>Upstaging</b>	<b>Downstaging</b>
<b>cTNM</b>	115 (40.4%)	1 (0.4%)
<b>Stade IRM</b>	0	26 (9.1%)

	<b>Upgrading</b>	<b>Downgrading</b>
<b>Gleason score</b>	60 (21.1%)	29 (10.2%)

Les données de prise en charge thérapeutique et de suivi sont résumées dans le **tableau 3**. Respectivement 63.2%(N=180), 7.4%(N=21) et 28.8%(N=82) des patients ont été opérés par voie ouverte, coelioscopique et coelioscopique robot-assistée. Une complication du curage est survenue chez 8.8 %(N=25) des patients. Il s'agissait d'une lymphocèle et de grade CLAVIEN  $\geq 3$  dans respectivement 6 %(N=17) et 4.6%(N=13) des cas. Le PSA était indosable en post-opératoire dans 90.9%(N=259) des cas. Un traitement adjuvant a été réalisé chez 12.6 %(N=36) des patients.

Au cours de notre étude avec un suivi médian de 27 mois (8-60), 24.9 %(N=71) des patients ont présenté une récurrence biochimique. Cette récurrence était métastatique dans 2.5%(N=7) des cas. Une progression a été objectivée chez 4.6%(N=13) des patients. Cette progression était métastatique chez 3.2%(N=9) des patients. Le site métastatique était osseux ou ganglionnaire pour respectivement 1.8%(N=5) et 2.1%(N=6) des patients. Un

décès est survenu chez 3.2 %(N=9) des patients. Le décès était lié au cancer de la prostate pour 1.4 %(N=4) des patients. Les taux de survie moyens sans récurrence biochimique et sans progression à 5 ans étaient respectivement de 69% (56-79) et 93% (75-98).

**Tableau 3. Données de suivi et de prise en charge thérapeutique**

<b>Nombre total de prostatectomies radicales réalisées avec curage, N</b>	285
<b>Voie d'abord chirurgicale, N (%)</b>	
- Ouverte	180 (63.2)
- Coelioscopique	21 (7.4)
- Robotique	82 (28.8)
<b>PSA post-opératoire <math>\geq 0.2</math> ng/ml, N (%)</b>	26 (9.1)
<b>Traitement adjuvant, N (%)</b>	36 (12.6)
<b>Récurrence biochimique, N (%)</b>	71 (24.9)
* avec métastases	7 (2.5)
<b>Décès, N (%)</b>	9 (3.2)
* lié au cancer de prostate	4 (1.4)
<b>Complications, N (%)</b>	25 (8.8)
- Lymphocèle	17 (6)
- CLAVIEN $\geq 3$	13 (4.6)
<b>Progression après traitement initial et adjuvant, N (%)</b>	13 (4.6)
- Radiologique	9 (3.2)
○ Métastases osseuses	5 (1.8)
○ Métastases ganglionnaires	6 (2.1)
- Biologique	13 (4.6)
<b>Suivi (mois)</b>	27 (8-60)
<b>Taux de survie moyen (IC 95%) sans récurrence biochimique à 5 ans (%)</b>	69 (56-79)
<b>Taux de survie moyen (IC 95%) sans progression à 5 ans (%)</b>	93 (75-98)

Le nombre total de prostatectomies avec et sans curage pelvien réalisées par années est resté relativement stable au cours du temps même si on observe un creux entre 2011 et 2012 (figure 1).

A partir de la figure 1, nous avons divisé notre population en 2 groupes : le premier constitué de la population prise en charge de 2005 à 2011 et le deuxième de celle prise en charge de 2011 à 2017.

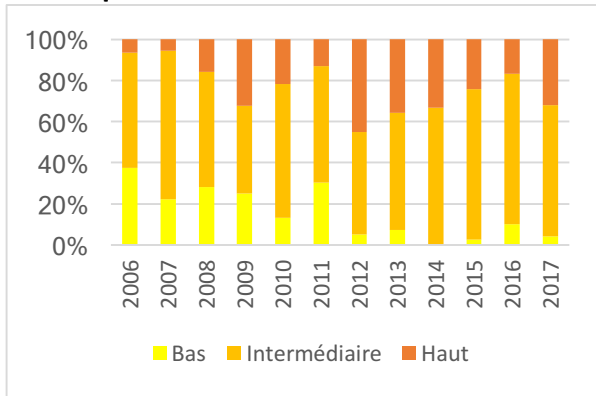
Le **tableau 4** montre les résultats de l'étude univariée comparant ces 2 groupes. Les 2 groupes étaient comparables au niveau de l'âge. Le score de D'AMICO des patients a augmenté avec une proportion de patients présentant un risque de D'AMICO intermédiaire et/ou élevé passant de 73.7%(N=104) à 95.2%(N=137) ( $p<0.002$ ) (**figure 2a**). Le taux de patients présentant un cancer localement avancé a diminué avec 52.5%(N=74) de pT3-4 versus 33.3 %(N=48) ( $p=0.003$ ) (**figure 2e**). Le taux de Gleason 6(3+3) sur biopsies et pièces opératoires est passé respectivement de 43.3%(N=61) à 12.5%(N=18) et de 23.4%(N=33) à 9%(N=13) au profit du taux de Gleason  $\geq 7(4+3)$  qui est passé de 20.6%(N=29) à 54.1%(N=78) et de 34.1%(N=48) à 64.6%(N=93) ( $p<0.002$ ) (**figures 2c et 2d**). Les taux de marges chirurgicales positives et d'envahissement ganglionnaire ont augmenté à des valeurs respectives de 29.8%(N=42) vs 47.2%(N=68) ( $p=0.003$ ) et 7.8%(N=11) vs 11.1%(N=16) ( $p=0.34$ ) (**figure 2f**).

**Tableau 4. Analyse univariée en fonction des groupes d'années (\* différence statistiquement significative)**

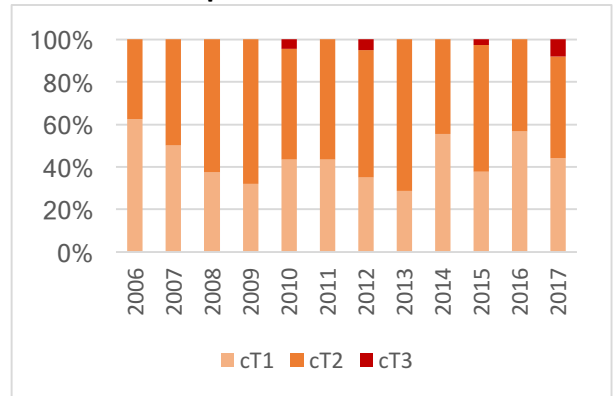
	2005-2011	2012-2017	P value
<b>Patients, N</b>	141	144	
<b>Age (années)</b>	63 (59-67)	64 (60-68)	0.0494
<b>PSA pré-opératoire (ng/ml)</b>	7.72 (5.60-10.76)	8.30 (5.60-11.62)	0.5770
<b>Facteurs de haut risque de récurrence, N (%)</b>			
- Un parmi :			
o PSA > 20	8 (5.7)	7 (4.9)	0.759
o stade > cT2b	12 (8.5)	13 (9)	0.877
o Gleason > 7	8 (5.7)	28 (19.4)	<0.002*
- Deux	4 (2.8)	7 (4.9)	1.000
- Trois	0 (0)	1 (0.7)	1.000
<b>Risque de D'Amico, N (%)</b>			<0.002*
- Faible	37 (26.2)	7 (4.9)	
- Intermediaire	80 (56.7)	95 (66)	
- Haut	24 (17)	42 (29.2)	
<b>Stade cTNM, N (%)</b>			0.500
- cT1	61 (43.3)	63 (43.8)	
- cT2	79 (56)	77 (53.5)	
- cT3	1 (0.7)	4 (2.8)	
<b>T3/T4 IRM, N (%)</b>	26 (18.4)	40 (27.8)	0.152
- Capsule	24 (17)	39 (27.1)	
- Vésicules séminales	4 (2.8)	4 (2.8)	
- Organes de voisinage	1 (0.7)	2 (1.4)	
<b>Score de Gleason sur biopsies, N (%)</b>			<0.002*
- Gleason < 7	61 (43.3)	18 (12.5)	
- Gleason 7 (3+4)	51 (36.2)	48 (33.3)	
- Gleason 7 (4+3)	21 (14.9)	50 (34.7)	
- Gleason > 7	8 (5.7)	28 (19.4)	
<b>Stade pTNM, N (%)</b>			0.003
- pT2	67 (47.5)	97 (67.4)	
- pT3	72 (51.1)	48 (33.3)	
- pT4	2 (1.4)	0 (0)	
<b>Score de Gleason sur pièce opératoire, N (%)</b>			<0.002*
- Gleason < 7	33 (23.4)	13 (9)	
- Gleason 7 (3+4)	60 (42.6)	37 (25.7)	
- Gleason 7 (4+3)	38 (27)	67 (46.5)	
- Gleason > 7	10 (7.1)	26 (18.1)	
<b>Marges chirurgicales positives, N (%)</b>	42 (29.8)	68 (47.2)	0.003
<b>Nombre de ganglions prélevés, N (écart interquartile)</b>	12 (8-18)	9 (7-12)	<0.002*
- Laparotomie	12 (8-18)	10 (8-13)	
- Coelioscopie	7 (4-11)	5 (3-6)	
- Coelioscopie robot assistée	0	9 (7-12)	
<b>Envahissement ganglionnaire, N (%)</b>	11 (7.8)	16 (11.1)	0.340
<b>Voie d'abord chirurgicale, N (%)</b>			<0.002*
- ouverte	132 (93.6)	48 (33.3)	
- Coelioscopique	9 (6.4)	14 (9.7)	
- robotique	0 (0)	82 (56.9)	
<b>PSA post-opératoire ≥ 0.2 ng/ml</b>	11 (7.8)	15 (10.4)	0.557
<b>Traitement adjuvant, N (%)</b>	21 (14.9)	15 (10.4)	0.255
<b>Récidive biochimique, N (%)</b>	42(29.8)	29(20.1)	0.060
* avec métastases	4 (2.8)	3 (2.1)	
<b>Décès, N (%)</b>	7 (5)	2 (1.4)	0.101
* lié au cancer de prostate	3 (2.1)	1 (0.7)	
<b>Complications, N (%)</b>	11(7.8)	14(9.7)	0.567
- Lymphocèle	10 (7.1)	7 (4.9)	
- CLAVIEN ≥ 3	5 (3.5)	8 (5.5)	
<b>Progression, N (%)</b>	10 (7.1)	3 (2.1)	0.050
- Radiologique	8 (5.7)	1 (0.7)	
o Métastases osseuses	6 (4.3)	0 (0)	
o Métastases ganglionnaires	6 (4.3)	0 (0)	
- Biologique	10 (7.1)	3 (2.1)	
<b>Suivi (mois)</b>	59 (22-84)	14 (5-30)	
<b>Suivi (mois) censuré à la fin de la période</b>	23 (13-40)	14 (5-30)	
<b>Taux moyen (IC 95%) de survie sans récurrence biochimique à 2 ans</b>	83.8 (75.5-89.4)	77 (67.3-84.2)	
<b>Taux moyen (IC 95%) de survie sans récurrence biochimique à 5 ans</b>	72.5 (54.5-84.3)	63.7 (47.3-76.2)	
<b>Taux moyen (IC 95%) de survie sans progression à 2 ans (%)</b>	96.7 (90-98.9)	100	
<b>Taux moyen (IC 95%) de survie sans progression à 5 ans (%)</b>	96.1 (88-98.8)	85.6 (42.5-97.2)	

**Figure 2. Evolution des données de stadification**

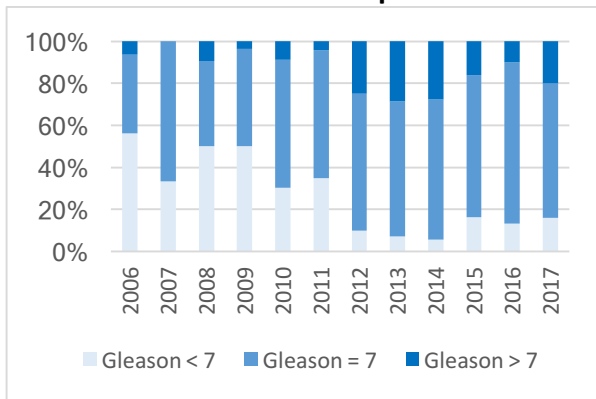
**2a. Risque de D'Amico**



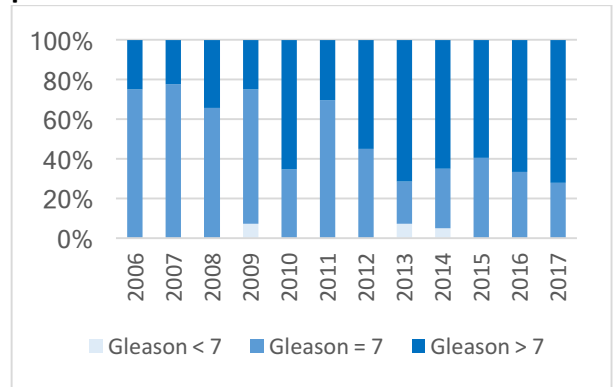
**2b. Stade clinique cTNM**



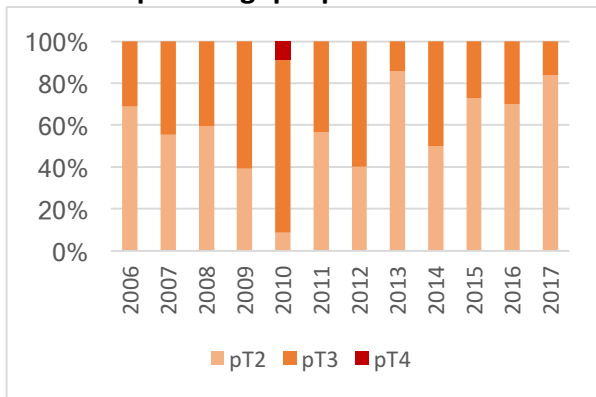
**2c. Score de Gleason sur biopsies**



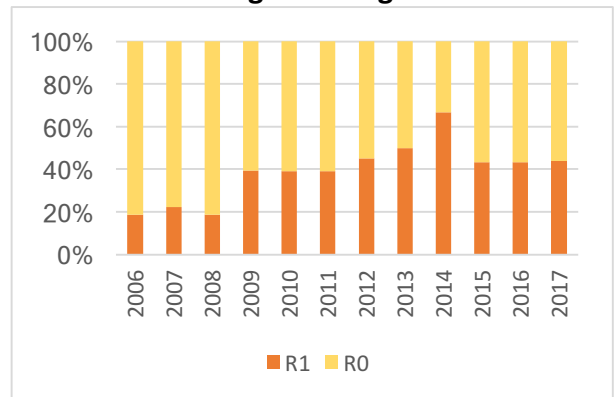
**2d. Score de Gleason sur pièce de prostatectomie**



**2e. Stade pathologique pTNM**

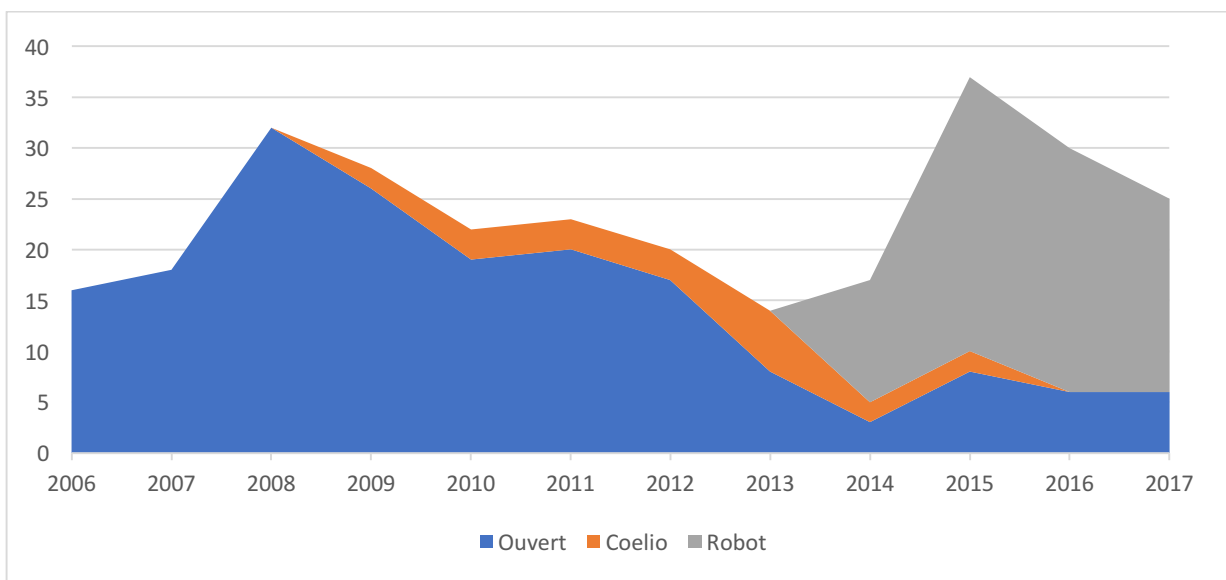


**2f. Statut des marges chirurgicales**



La voie d'abord chirurgicale utilisée a évolué vers le mini invasif. En effet le taux de prostatectomies par voie ouverte a largement diminué, passant de 93.6%(N=132) à 33.3%(N=48), et cela au profit de celui des prostatectomies par voie coelioscopique robot-assistée qui a augmenté exponentiellement, passant de 0 à 56.9%(N=82) (**figure 3**). Le nombre médian de ganglions prélevés a diminué passant de 12(8-18) à 9(7-12) ( $p<0.002$ ). Les taux de récurrence biochimique et de progression n'ont pas différé significativement au cours du temps. Le taux de complications liées au curage de grade CLAVIEN  $\geq 3$  est resté stable au cours du temps.

**Figure 3. Evolution de la voie d'abord chirurgicale**

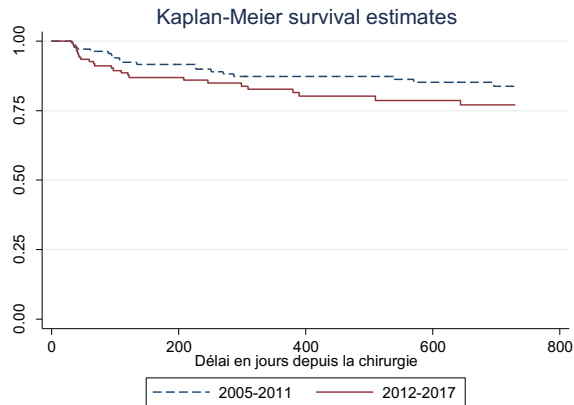


La **figure 4** expose les survies sans récurrence biochimique (**figures 4a et 4b**) et sans progression (**figures 4c et 4d**) des 2 groupes à 2 et 5 ans. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 périodes de temps. Les taux moyens de survie sans récurrence biochimique et de survie sans progression à 2 ans sont respectivement passés de 83.8% (75.5-89.4) à 77% (67.3-84.2) (log rank test,  $p=0.1683$ ) et de 96.7% (90-98.9) à 100% (log

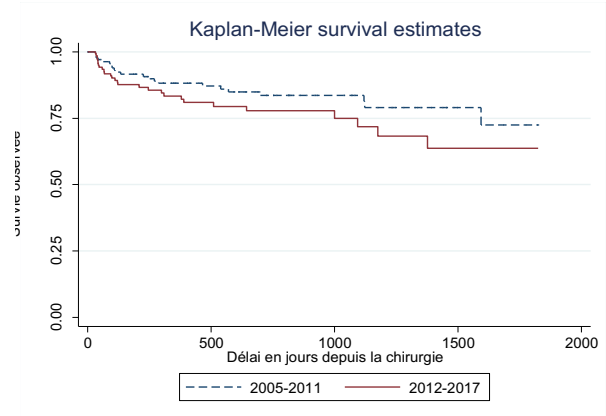
rank test,  $p=0.1342$ ), et à 5 ans de 72.5% (54.5-84.3) à 63.7% (47.3-76.2) (log rank test,  $p=0.1217$ ) et de 96.1% (88-98.8) à 85.6% (42.5-97.2) (log rank test,  $p=0.9533$ ).

**Figure 4. Courbes de survie comparées entre les 2 périodes de suivi à 2 et 5 ans**

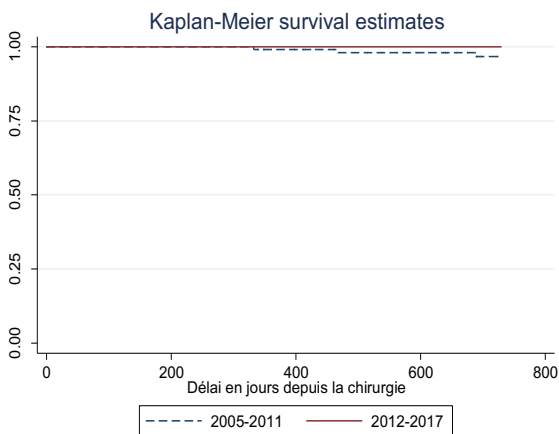
**4a. Survie sans récurrence biochimique à 2 ans : Log rank test = 0.1683**



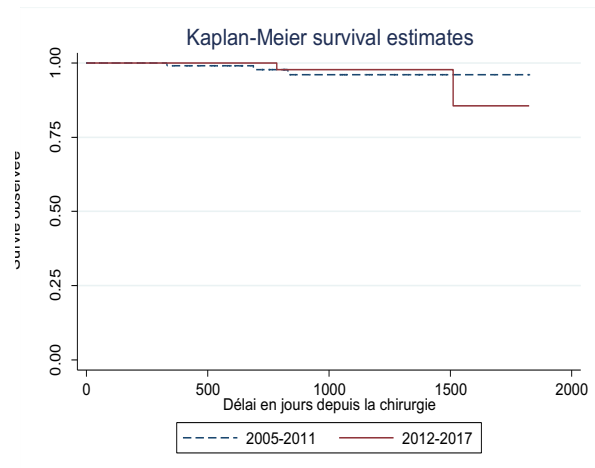
**4b. Survie sans récurrence biochimique à 5 ans : Log rank test = 0.1217**



**4c. Survie sans progression à 2 ans : Log rank test = 0.1342**



**4d. Survie sans progression à 5 ans : Log rank test = 0.9533**



## 2.5. Discussion

L'incidence et la mortalité du cancer de prostate sont en baisse depuis 2005 (12). Ces baisses peuvent être expliquées par la pratique d'un diagnostic précoce plus ciblé et l'amélioration des traitements (19). Nous avons rapporté et analysé les données de notre centre portant sur 285 patients consécutifs opérés d'une prostatectomie radicale associée à un curage ganglionnaire pelvien entre 2005 et 2017.

Au cours de notre étude, 630 prostatectomies radicales ont été réalisées. Nous avons décidé de ne retenir que les patients ayant eu un curage ganglionnaire pelvien. Ce choix d'écartier 54.8% des patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale a été motivé par l'objectif principal de l'étude (application du nomogramme de Briganti) et un souci de comparabilité des groupes. En effet notre but était d'observer l'impact des changements de pratique au cours du temps. Pour cela nous avons divisé notre cohorte en 2 périodes de temps égales. Si nous avions inclus toutes les prostatectomies radicales, nous aurions obtenus 2 groupes hétérogènes (respectivement 369 et 261 patients pour la première et la deuxième période). Cette différence importante est liée au fait que la majorité des patients opérés par prostatectomie radicale sans curage au cours de la première période ne sont plus opérés au cours de la deuxième période. En effet ces patients sont considérés à très bas risque de progression et sont désormais soit surveillés soit traités par des alternatives thérapeutiques moins invasives. De plus tous les patients opérés par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire ont bénéficié lors de leur staging initial d'une IRM pelvienne. Ce n'est pas le cas des patients opérés par prostatectomie radicale sans curage pour le début de la première période.

Dans notre étude, l'âge médian de 64 ans est resté stable au cours du temps. Celui-ci se situe dans la fourchette basse en comparaison aux données de la littérature (20,21).

Le taux de patients à risque intermédiaire ou élevé (84.6%) est largement supérieur à celui observé dans la littérature (51% à 55%) (14,20). Son évolution au cours du temps, allant vers une augmentation nette (+ 21.5%), pour atteindre un taux de 95.2% sur la 2<sup>ème</sup> période de l'étude, est en partie expliquée par le choix d'exclure les patients n'ayant pas eu de curage, qui présentaient des cancers à bas risque. Ce chiffre est cependant le reflet du respect des recommandations allant vers une attitude conservatrice pour les cancers à bas risque, et réservant la prise en charge chirurgicale et le curage ganglionnaire aux cancers plus avancés (13,14,22). Cette attitude d'équipe cherchant à détecter et prendre en charge préférentiellement les cancers agressifs, notamment grâce à l'apport de l'imagerie et des biopsies ciblées, est reflétée également par la diminution du score de Gleason 6 sur les biopsies (- 30.8%).

Le taux de pT3-4 (42.1%) est comparable aux taux rapportés dans la littérature (24.2% à 51.1%) (6–8,23). Ce taux suit paradoxalement une tendance inverse à celle du taux de cancers localement avancés suspectés par l'IRM (- 19.2% vs + 9.4%). Cette observation confirme que l'IRM n'est pas un examen parfait pour évaluer l'extension locorégionale du cancer de prostate. Tay et al rapportent une performance qui varie entre 50 et 85% (24). Elle est directement liée à l'expérience du radiologue, à l'utilisation des séquences multiparamétriques et des machines nouvelle génération 3T. Ces critères sont aujourd'hui réunis dans la majorité des centres universitaires comme le nôtre. Cependant un volume

important d'examens réalisés hors de notre centre avec des radiologues non spécialisés, des machines 1,5T, sans séquences de diffusion ou de perfusion, explique probablement les moins bons résultats relevés dans notre cohorte.

Les taux d'upgrading et de downgrading respectifs pour le score de Gleason sur la pièce opératoire étaient de 21.1% et 10.2%. Ces résultats sont concordants avec ceux de Le et al qui montrent une sous-estimation et une surestimation du score de Gleason pathologique par les biopsies randomisées dans 39% et 11% des cas (25). Cela peut s'expliquer en partie par la réalisation systématique de biopsies ciblées par fusion écho-IRM dans notre centre dès 2011, en complément des biopsies classiques. Il a en effet été avancé par Le et al que la combinaison des 2 techniques pouvait améliorer la prédiction du score de Gleason pathologique en réduisant le taux d'upgrading à 7% (25). Le taux d'upstaging dans notre étude (40.4%) est similaire à celui observé par Mearini et al (9). Ceci confirme l'insuffisance du toucher rectal seul qui doit être associé au PSA et au score de Gleason biopsique afin d'améliorer la prédiction du stade pathologique (2). L'IRM est d'ailleurs bien plus performante dans notre étude avec un taux d'upstaging nul et un taux de downstaging de 10.2%.

La proportion de marges chirurgicales positives observée (38.6%) est élevée mais reste similaire à celle rapportée par Kupelian et al (26). Notre taux se rapproche plus de celui observé au sein de séries de prostatectomies radicales chez des patients à haut risque (32.2% à 47.9%) (9,10,27). Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce taux élevé. D'une part, le taux de marges augmente nettement lors de la 2<sup>ème</sup> période de l'étude (+ 17.4%). Or le nombre d'opérateurs au cours de cette période s'est multiplié. Parmi

ces opérateurs se trouvaient des chirurgiens juniors en début d'apprentissage. Et l'expérience du chirurgien est un paramètre important qui conditionne le taux de marges chirurgicales. On peut également remarquer 2 pics d'incidence, le premier en 2009 et le second en 2014 (**Figure 2f**). Ces 2 pics correspondent pour le premier à l'avènement de la coelioscopie et le second aux débuts de l'utilisation du robot dans notre centre. Cette augmentation a donc coïncidé avec la courbe d'apprentissage de ces 2 nouvelles techniques. Outre l'expérience du chirurgien et la difficulté du geste chirurgical, on peut également avancer une autre explication, qui n'est autre que les caractéristiques de notre cohorte majoritairement à risque intermédiaire et haut risque de récurrence selon la classification de D'Amico. Enfin, une part importante de cancers localement avancés (pT3-4) dans notre cohorte justifie un taux de marges qui, comme dans l'étude de Roumiguie et al., atteint 53.5% chez ces patients (10).

Le taux d'envahissement ganglionnaire (9.5%) est globalement similaire à celui retrouvé dans la littérature (8.3 à 12.1%) (5–8,10). Il est supérieur à celui observé dans les séries exclusivement robotiques (2.2% à 5%) (11,23). Il est en revanche inférieur à celui rapporté par les études où un curage pelvien étendu a été systématiquement réalisé (21% à 27%) (9,15–17,27). Ces études comptaient néanmoins un nombre très élevé de cancers localement avancés (cT3). Notre étude comportant très peu de patients cT3 (1.8%), il n'est pas étonnant d'observer un taux d'envahissement ganglionnaire moindre. Notre hypothèse repose sur la théorie avancée par Briganti et al selon laquelle plus le nombre de ganglions prélevés et analysés au cours du curage est important plus les chances de retrouver un envahissement ganglionnaire augmentent (17). Dans notre étude le nombre médian de ganglions prélevés (10) est dans la norme si on se réfère à celui retrouvé dans des études

équivalentes (entre 10 et 15) (7,8,10). Les séries de curages pelviens étendus stricts rapportent un nombre supérieur (entre 12 et 28) (5,15–17,28), mais les séries de curages exclusivement robotiques comme celle de Dell Oglio et al rapportent un nombre inférieur (9) (11), preuve de l'influence de la voie d'abord robotique sur le nombre de ganglions prélevés. Sur la période étudiée, les curages réalisés étaient quasi exclusivement des curages étendus. La diminution du nombre de ganglions prélevés sur la 2<sup>ème</sup> période de notre étude où les voies d'abord coelioscopiques et robotiques ont été majoritairement utilisées peut donc être expliquée par la courbe d'apprentissage des techniques coelioscopiques et robotiques, mais peut être aussi par le changement de nos anatomopathologistes référents. Pour autant, le taux d'envahissement ganglionnaire a augmenté sur cette période (+ 3.3%). D'autres facteurs que l'étendue du curage peuvent expliquer ce résultat, notamment les conditions d'extraction du curage ganglionnaire ou encore un biais d'interprétation de l'anatomopathologiste informé de la voie d'abord chirurgicale. On sait en effet que la manière dont le curage est conditionné (séparé en plusieurs flacons ou en monobloc) influe sur le nombre de ganglions mis en évidence, et que l'énumération des ganglions par l'anatomopathologiste est également sujette à une grande variabilité inter-individuelle (29). La méthode d'analyse anatomopathologique de nos curages pourrait expliquer l'absence de relation aussi linéaire que Briganti et al entre l'étendue de nos curages et notre taux d'envahissement ganglionnaire dans notre étude.

Le taux de complications liées au curage dans notre étude (8.8%) est très inférieur à celui rapporté par les séries de curage pelvien étendu (entre 20 et 75%) (4,15–18) . Cette différence est probablement en lien avec un recueil plus systématique des complications dans ces études, notamment mineures (4). En effet dans notre étude la majorité des

complications sont significatives avec un grade CLAVIEN  $\geq 3$  dans 52% des cas. Il est probable que les complications mineures n'aient pas été signalées et soient par conséquent manquantes lors du recueil rétrospectif des données.

Le taux de PSA dosable en post-opératoire (9.1%) est légèrement supérieur à celui retrouvé dans la littérature (5%) (30–32). Là encore, cela peut s'expliquer par le fait que notre cohorte comportait des patients présentant des maladies plus avancées.

Le taux de récurrence biochimique (24.9%) est le taux attendu pour une série de patients pris en charge par prostatectomie radicale tous risques confondus (15 à 35%) (31,33,34). Les taux sont plus élevés dans les séries se portant sur uniquement sur les patients à haut risque (30 à 40%) (10,27). Nous nous sommes basés dans notre étude sur un taux de PSA  $\geq 0.2$  ng/ml comme recommandé par l'AFU et l'EAU pour poser le diagnostic de récurrence biochimique après la chirurgie (2,3). Dans les situations où une radiothérapie adjuvante a été réalisée nous avons choisi le seuil de 0.4 ng/ml retenu par le protocole GETUG AFU 17 (35). Ce seuil est déterminé aux Etats-Unis par le Prostate Specific Antigen Working Group. Une étude récente a d'ailleurs montré que ce taux était probablement le meilleur pour définir la récurrence biochimique mais n'a pas été retenu par nos instances françaises et européennes compte tenu des kits de dosage des laboratoires français non adaptés (31). On observe une légère diminution du taux de récurrences au cours du temps (-9.7%) et pourtant les taux de survie moyen sans récurrence à 2 et 5 ans sont meilleurs pour la première période (83.8% et 72.5% vs 77% et 63.7%). L'explication de ce résultat contradictoire est la durée de suivi plus courte sur la deuxième période amenant à observer moins de récurrences. En effet une censure du suivi à la fin de chaque période pour obtenir une

durée de suivi équivalente, conduirait à observer une diminution du nombre de récurrences constatées pendant la première période. Le nombre de récurrences passe en effet de 42(29.8%) à 22(15.6%). L'augmentation du taux sur la 2<sup>ème</sup> période s'explique par la diminution importante du taux de patients à faible risque opérés (- 21.3%). Le taux de survie moyen sans progression à 5 ans de 93% est supérieur à celui rapporté par Hull et al (21). Le contrôle biochimique à long terme dans notre étude est donc relativement bon au vu du profil de notre cohorte. L'explication principale réside dans le taux relativement élevé de traitements adjuvants (12.6%) par rapport à celui observé dans la littérature (5%) (10,27). Cela illustre parfaitement la volonté de notre centre à garder une place privilégiée et réfléchie pour la prostatectomie radicale au sein d'une stratégie de prise en charge multimodale chez les patients à haut risque. Cette stratégie s'avère payante puisqu'elle est associée à un meilleur contrôle biochimique par rapport à d'autres séries publiées (36).

Le développement rapide de la voie robotique depuis 2014 a été associé à une augmentation du nombre de prostatectomies. Sous réserve d'un suivi plus court, l'arrivée de cette innovation technologique n'a pas été délétère pour les patients puisque les taux de survie sans récurrence biochimique et sans progression à 5 ans ainsi que le taux de complications sont restés stables au cours du temps malgré la diminution du nombre de patients à faible risque opérés.

Les biais et limitations de notre étude sont évidemment son caractère monocentrique, rétrospectif et exclusivement descriptif. L'hétérogénéité de notre cohorte explique certains biais quant aux comparaisons effectuées. Les modalités de suivi différentes sur les 2 périodes analysées doivent rendre l'interprétation des courbes de survie prudente.

Néanmoins notre étude présente l'avantage de comparer la survie au cours du temps et ainsi, sous réserve des biais sus-cités et d'un suivi encore court, de montrer l'absence d'impact délétère de l'arrivée de la chirurgie robotique sur les résultats oncologiques.

## 2.6. Conclusion

La période 2005-2017 a vu évoluer considérablement la prise en charge chirurgicale du cancer de la prostate au CHU de Grenoble.

Les indications ont évolué dans le respect des recommandations, les patients à risque intermédiaire ou haut représentant plus de 95% des patients traités par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire sur la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude.

La voie d'abord coelioscopique robot-assistée s'est développé de manière exponentielle représentant maintenant 56.2% de l'ensemble des voies d'abord utilisées, et sans compromettre la survie des patients malgré un taux de marges chirurgicales un peu plus important et un nombre de ganglions retirés inférieurs, sans doute témoins de la courbe d'apprentissage de la technique.

Un suivi plus court des patients opérés via cette voie d'abord doit nous inciter à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats et un recueil des résultats à plus long terme devra être envisagé.

### 3. External validation of the accuracy of the Briganti nomogram as a predictor of lymph node metastases in patients with intermediate-risk prostate cancer

Nicolas Peilleron <sup>a</sup>, Jean-Alexandre Long <sup>a</sup>, Camille Verry <sup>b</sup>, Michel Bolla <sup>b</sup>, Arnaud Seigneurin <sup>c</sup>, Jean-Jacques Rambeaud <sup>a</sup>, Jean-Luc Descotes <sup>a</sup>, Gaelle Fiard <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Urology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

<sup>b</sup> Department of Radiotherapy, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

<sup>c</sup> Department of Medical assessment, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

#### 3.1. Abstract

**Introduction:** The nomogram described by Briganti and al. in 2006 and updated in 2012 to predict the risk of lymph node metastases in patients with localized prostate cancer (PCa) is based on four clinical features: Prostate-specific antigen (PSA), clinical stage, Gleason grade, and percentage of positive biopsies. Its use is recommended by the European Association of Urology (EAU) and the French Association of Urology (AFU) to provide the indication of lymph node dissection in patients at intermediate-risk with a score greater than 5%. The primary objective of the study was to assess the accuracy of the Briganti nomogram on intermediate-risk prostate cancer patients managed in a single university center between 2005 and 2017. Secondary objectives were to assess the accuracy of the nomogram among all patients and high-risk prostate cancer patients, to evaluate its performance and to look at the result of its application to our entire cohort, and intermediate-risk patients.

**Matériel et Méthodes:** We retrospectively reviewed the files of all patients managed by radical prostatectomy (RP) and bilateral pelvic lymph node dissection (BPLND) in our center between 2005 and 2017. The Briganti score was calculated for all patients. Lymph node involvement (LNI) was assessed postoperatively by the pathologist. The overall accuracy of the model in predicting metastatic lymph node disease was quantified by the construction of

a receiver-operator characteristic (ROC) Curve. A calibration plot was realized to represent the relationship between the predicted and observed frequencies. Biochemical recurrence (BCR)-free survival was assessed by using the Kaplan-Meier method. Multivariate analyses using logistic regression were performed for estimating predictive factors for nomogram failure and lymph node metastases. Intrinsic and extrinsic performance indices were calculated. Graphs representing distribution of patients according to the result of Briganti score and lymph node dissection were performed.

**Results:** 285 patients were included and 175(61.4%) patients were at intermediate risk as defined by D'Amico. The median age and the median follow-up were respectively 64(59-67) years and 27(8-60) months. 27 patients (9,5%) were diagnosed with lymph node metastases. The median number of lymph nodes removed was 10(7-14). The rates of positive surgical margins were 38.6%; 52.5% in pT3 and 28 % in pT2 cancers. The pathological stage was pT0 in 0.4%, pT2 in 57.5%, pT3 in 41.4%, and pT4 in 0.7%. The average Briganti score was 19.3% in patients with lymph node involvement (LNI) and 6.3% in patients without LNI. Focusing on intermediate-risk patients, 110(62.9%) had a Briganti score $\leq$ 5 among whom 9(8.2%) had lymph node metastases. Positive predictive value (VPP), Negative predictive value (VPN), Sensitivity (Se) and specificity (Spe) for the overall cohort, and intermediate-risk patients were respectively 15.3%, 94.6%, 66.6%, and 61.2% versus 6.1%, 91.8%, 30.8% and 62.3%. The accuracy of the score was poor for intermediate risk patients with an area under the curve (AUC) of 53.1% (95% CI 0.45-0.61). The accuracy for high risk patients was good with an AUC of 85.8% (95% CI 0.76-0.94). The mean (95% CI) BCR-free survival rate at 5 years was significantly higher for N0 patients than N1 patients: 71(56-81)% vs 52(26-72)% (Log rank test,  $p < 0.05$ ). Predictive factors for lymph node metastases on multivariate analysis were

median PSA level (OR = 4.9(2.1-11.8)), Percentage of positive biopsies (OR = 4.7(1.4-16.0)) and extra prostatic extension (EEP) on magnetic resonance imaging (MRI) (OR = 2.4(1.0-5.8)). We failed to find any predictive factors of Briganti nomogram failure.

**Conclusion:** The Briganti nomogram failed to provide an accurate estimate of the risk of lymph node involvement in our intermediate-risk population. The predictive value was better in overall and high-risk patients. Its systematic application for intermediate-risk patients in our cohort would have avoided a BPLND in 110 patients (62.9%) and failed to detect 9 cases (8.2%) of lymph node metastases.

### 3.2. Introduction

Prostate cancer (Pca) accounts for 12% of all cancer cases, ranking third in Europe with 417,000 incident cases per year in 2012. It accounts for 23% of cancer cases among men, and 9.5% of all cancer deaths, making it responsible for the third-highest cancer death rate among men with 92,000 deaths per year in Europe (37).

Thanks to the widespread use of PSA screening, more than 90% of diagnosed PCa are localised (22). The D'Amico risk classification, published 20 years ago, is still the reference to classify patients according to their risk of recurrence and/or progression after curative treatment (1). Around 25% of the patients are in the intermediate-risk group, defined by a PSA level between 10 and 20 ng/ml or a Gleason score equal to 7 or a clinical stage cT2b (22).

Radical prostatectomy (RP) and external-beam radiation therapy (EBRT) combined with short-term androgen-deprivation therapy (ADT) are the two standard treatments for this group of patients (13,38). Nowadays, when RP is chosen, both the EAU and AFU recommend the performance of an extended bilateral pelvic lymph node dissection (eBPLND) if the risk of lymph node metastases is greater than 5% (2,3).

The probability of lymph node involvement (LNI) can be estimated via the use of nomograms including that of Briganti and al (5,6). The Briganti score is calculated thanks to the combination of 4 parameters: PSA level, clinical stage at digital rectal examination (DRE), Gleason score and percentage of positive biopsies. It was initially developed and recently

validated in high-risk patients to identify those who would benefit the most from RP or EBRT with short-term ADT based on their lymph node status (10).

Intermediate-risk patients are probably the most heterogeneous group. The lymph node metastases rate within this group may range from 3.7% to 20.1%% (6). Although the eBPLND is the gold standard for nodal staging, it is associated with a significant morbidity rate with 19.8% complications (4). In order to avoid unnecessary eBPLND and possible complications, AFU and EAU recommend the use of nomograms for this group of patients.

Our main objective was to evaluate the accuracy of the Briganti score in predicting the risk of lymph node involvement applying it to our cohort of intermediate-risk patients treated with RP and BPLND. Our secondary objectives were to evaluate its predictive value in our entire cohort and for high-risk patients.

### **3.3. Matériel and Méthods**

#### **3.3.1. Patients and methods**

##### **Study population**

All patients who underwent RP and BPLND for localised prostate cancer in our center between 2005 and 2017 were included retrospectively.

The surgical indication was validated for all patients during a multidisciplinary consultation meeting and an institutional board meeting by the local oncurology team. All included patients had a preoperative pelvic MRI to assess lymph node metastatic status.

##### **Data collection**

We retrospectively collected preoperative data including PSA level, clinical stage and biopsy parameters including Gleason score and percentage of positive biopsies.

The clinical stage was determined according to the cTNM 2002 classification updated in 2010.

Prostatic biopsies were performed according to the currently recommended regimen of 12 randomized, ultrasound-guided biopsies, with the use since 2011 of an ultrasound-MRI fusion system (Koelis, France) allowing the realization of targeted biopsies in addition.

The Gleason score was determined on biopsies and the operative specimen by pathologists specialized in urology, according to the grading system defined by Gleason in 1966 and reviewed by the ISUP (International Society of Urological Pathology) in 2005 and

2014. Pathologists reported the pathological stage with reference to the 2002 pTNM classification updated in 2009.

The Briganti score, which includes PSA level, clinical stage, Gleason score, and percentage of positive biopsies, was calculated for all patients to estimate the probability of lymph node involvement.

PSA dosage was achieved 4-6 weeks after surgery. persistent elevated PSA was defined by a dosage  $>0.2\text{ng/ml}$ . A second measurement was done 6 weeks later to confirm.

BCR was defined by a PSA level  $\geq 0.2\text{ ng/ml}$  confirmed on 2 successive postoperative dosages. A second measurement 6 weeks later was performed to confirm recurrence. The threshold was set at  $0.4\text{ ng/ml}$  when adjuvant radiotherapy was performed.

The progression was defined by the occurrence of a biological or clinical evolution after treatment of the initial recurrence. Biological evolution was defined by a rising PSA level. Biological progression was defined by a rising PSA serum level above  $0.4\text{ ng/ml}$  after treatment of biochemical recurrence. The clinical progression was defined by the appearance of new metastases during the follow-up after treatment of the initial recurrence.

### **Surgical technique**

Open, laparoscopic and robot assisted laparoscopic RP were performed by senior and junior surgeons. The learning curve of the referring surgeon performing the robotic procedures starts in 2014 and ends in 2016.

### 3.3.2. Statistical analysis

Continuous variables were reported using median values with interquartile ranges (IQR) and compared with the Kruskal-Wallis test. Categorical variables were reported as counts and proportions (%) and compared using the chi-2 test or Fisher exact test as appropriate.

Accuracy of the Briganti score was evaluated using Receiver Operating Characteristics (ROC) curves, analyzed by calculating the Area Under Curve (AUC). The AUC tells us about the discrimination of the model, ie its ability to distinguish patients with LNI and those without LNI.

We also used a calibration curve, representing the relation between the predicted frequencies on the x-axis and the observed frequencies on the y-axis. Calibration is the concordance between the predictions and the observations of the model. The calibration curve represents If the model predicts perfectly, all points must be on a 45 ° line. Each point corresponds to a group of patients for which the observed proportion of LNI and the probability predicted by the model were calculated.

We performed two multivariate analyses, using logistic regression, for estimating adjusted Odds Ratio on potential predictive factors of lymph node metastases and Briganti score failure. Regarding the failure of the Briganti score, the analysis was performed among patients with a negative Briganti score (lower than the 5% threshold) and lymph node involvement.

BCR-free survival rates were calculated from the date of surgery, which was the date of origin, to the date of diagnosis of BCR or death or last follow-up. Survival curves were performed according to the Kaplan-Meier method, and comparison between groups using the log-rank test.

Then we calculated the intrinsic (sensitivity, specificity) and extrinsic (positive predictive value, negative predictive value) performance indices of the score.

All reported P values were two-sided. A significance level was defined at 0,05 for all tests. The Bonferroni correction was applied for the multiple tests performed to compare the 2 follow-up periods to limit the risk of alpha risk inflation. The Bonferroni correction consists of dividing the significance level by the number of tests performed. In our study 16 tests were performed, which explains a significance level equal to 0.003125.

Statistical analyses were performed with STATA® and R® softwares. Survival curves were realized with the library “survival” of R.

### 3.4. Results

#### 3.4.1. Population

Patient characteristics are detailed in **table 1**. The proportions of patients at low risk, intermediate risk and high risk of recurrence/progression as defined by D'Amico were respectively 15.4%(N=44), 61.4%(N=175) and 23.2%(N=66). And 26.7%(N=76) had at least one high risk PCa factor. The proportions of cT1, cT2 and cT3 were respectively 43.5%(N=124), 54.7%(N=156) and 1.8%(N=5). LNI was found in 9.5%(N=27) of overall patients and 7.4%(N=13) of intermediate-risk patients.

The median (interquartile range (IQR)) serum PSA level for patients with and without LNI were respectively 11.1(9-22) and 7.5(5.4-10.8) ( $p<0.003$ ). The distribution of D'Amico risk groups was significantly different between patients with and without LNI (Low: 0%(N=0) vs 17%(N=44); Intermediate: 48.2%(N=13) vs 62.8%(N=162); High: 51.8%(N=14) vs 20.2%(N=52);  $p<0.003$ ). The proportion of cT3 was higher in the group with LNI (11.1%(N=3) vs 0.8%(N=2);  $p<0.003$ ). The average Briganti score was higher in patients with LNI than in patients without LNI (19.3% vs 6.3%). The proportion of positive Briganti score was greater in the group of LNI patients (66.7%(N=18) vs 38.8%(N=100);  $p=0.005$ ).

**Table 1. Clinical data of 285 patients treated by radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection (\*= statistically significant)**

	overall	Lymph node involvement	No lymph node involvement	P value
<b>Patients, N (%)</b>	285	27	258	
<b>Median (interquartile range) age, years</b>	64 (59-67)	66 (61-68)	63 (59-67)	0.180
<b>Median (interquartile range) PSA, ng/ml</b>	7.8 (5.6-11.0)	11.1 (9.0-22.0)	7.5 (5.4-10.8)	<0.003*
<b>D'Amico risk, N (%)</b>				<0.003*
Low	44 (15.4)	0 (0)	44 (17.0)	
Intermediate	175 (61.4)	13 (48.2)	162 (62.8)	
High	66 (23.2)	14 (51.8)	52 (20.2)	
<b>High risk prostate cancer factors, N (%)</b>				
One high risk factor				
PSA > 20 ng/ml or	15 (5.3)	7 (25.9)	8 (3.1)	
Clinical stage > T2b or	25 (8.8)	8 (29.6)	17 (6.6)	
Biopsy Gleason score > 7	36 (12.6)	4 (14.8)	32 (12.4)	
Two factors	11 (3.9)	6 (22.2)	5 (1.9)	
Three factors	1 (0.3)	1 (3.7)	0 (0)	
<b>Clinical stage, N (%)</b>				<0.003*
T1	124 (43.5)	9 (33.3)	115 (44.6)	
T2	156 (54.7)	15 (55.6)	141 (54.6)	
T3	5 (1.8)	3 (11.1)	2 (0.8)	
<b>Extraprostatic extension signs on MRI, N (%)</b>	66 (23.2)	12 (44.4)	54 (20.9)	0.018
Capsule	63 (22.1)	11 (40.7)	52 (20.2)	
Seminal vesicles	8 (2.8)	3 (11.1)	5 (1.9)	
Others (Psoas, Bladder)	2 (0.7)	2 (7.4)	0 (0)	
<b>Briganti Score&gt;5%, N (%)</b>	118 (41.4)	18 (66.7)	100 (38.8)	0.005

Pathological features are shown in **table 2**. Overall, 0.3%(N=1), 57.5%(N=164), 41.4%(N=118) and 0.7%(N=2) were respectively stage pT0, pT2, pT3 and pT4. The distribution of biopsy and specimen Gleason scores were not significantly different between patients with and without LNI. The distribution of pathological stages was significantly different between patients with and without LNI (pT2: 11.1%(N=3) vs 62.4%(N=161); pT3: 85.2%(N=23) vs 36.8%(N=95); pT4: 3.7%(N=1) vs 0.4%(N=1); p<0.003). The rates of positive

surgical margins were 38.6%(N=110) in all pathological stage cancers, 52.5%(N=62) in pT3 cancers and 28 %(N=46) in pT2 cancers. The number of lymph nodes removed was not significantly different between the 2 groups but it was greater when open approach was used than when laparoscopic and robotic approach were performed (11(8-16) vs 9(7-12) and 5 (4-8).

**Table 2. Pathological features of 285 patients treated by radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection (\*=statistically significant)**

	overall	Lymph node involvement	No lymph node involvement	P value
<b>Patients, N (%)</b>	285	27	258	
<b>Biopsy Gleason score, N (%)</b>				0.163
< 7	79 (27.7)	4(14.8)	75 (29.1)	
7(3+4)	99 (34.7)	8 (29.6)	91 (35.3)	
7(4+3)	71 (24.9)	11 (40.7)	60 (23.3)	
> 7	36 (12.6)	4 (12.8)	32 (12.4)	
<b>Specimen Gleason score, N (%)</b>				0.042
< 7	46 (16.1)	1 (3.7)	45 (17.4)	
7(3+4)	97 (34)	6 (22.2)	91 (35.3)	
7(4+3)	105 (36.8)	14 (51.8)	91 (35.3)	
> 7	36 (12.6)	6 (22.2)	29 (11.2)	
<b>Pathological stage, N (%)</b>				<0.003*
pT0	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)	
pT2	164 (57.5)	3 (11.1)	161 (62.4)	
pT3	118 (41.4)	23 (85.2)	95 (36.8)	
pT4	2 (0.7)	1 (3.7)	1 (0.4)	
<b>Surgical margin, N (%)</b>	110 (38.6)	16 (59.3)	94 (36.4)	0.020
<b>Number of nodes removed, N (interquartile range)</b>	10 (7-14)	11 (8-16)	10 (7-14)	
Open approach	11 (8-16)	11 (9-16)	11 (8-16)	
Laparoscopy approach	5 (4-8)	6 (6-7)	5 (4-7)	
Robotic approach	9 (7-12)	12 (9-16)	9 (7-12)	

Surgical and perioperative outcomes are described in **table 3**. Overall, 63.2%(N=180), 8.1%(N=23) and 28.8%(N=82) were managed by open, laparoscopic and robotic surgery. The proportion of PSA<0.2ng/ml after surgery was higher in patients without LNI than in patients with LNI (93.4%(N=241) vs 66.7%(N=18); p<0.003. The proportion of adjuvant treatment was greater in the group of LNI patients (37%(N=10) vs 10.1%(N=26); p<0.003).

After a median (IQR) follow-up of 27(8-60) months, the rate of BCR was 24.9% (N=71). The rate of progression was 4.6%(N=13). The rate of complications related to BPLND was 8.8%(N=25). The proportions of BCR, progression and complications were not statistically increased in the group of patients with LNI than in those without LNI (BCR: 48.1%(N=13) vs 22.5%(N=58), p=0.012; progression: 11.1%(N=3) vs 3.9%(N=10); complications: 18.5%(N=5) vs 7.7%(N=20), p=0;060).

**Table 3. Surgical and perioperative outcomes of 285 patients treated by radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection (\*=statistically significant)**

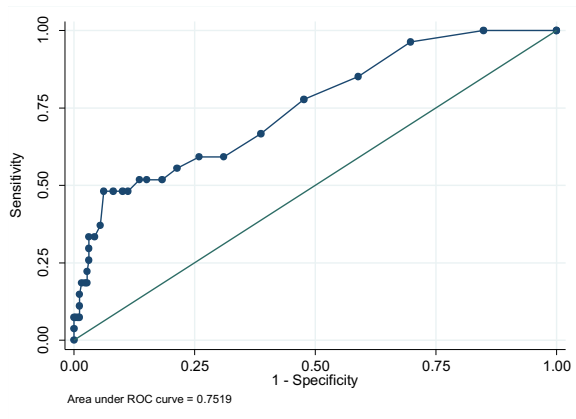
	overall	Lymph node involvement	No lymph node involvement	P value
<b>Patients, N (%)</b>	285	27	258	
<b>Surgical approach, N (%)</b>				
Open	180 (63.2)	18 (66.7)	162 (62.8)	
Laparoscopic	23 (8.1)	2 (7.4)	21 (8.1)	
Robotic	82 (28.8)	7 (25.9)	75 (29.1)	
<b>Post-operative PSA indosable, N (%)</b>	259 (90.9)	18 (66.7)	241 (93.4)	<0.003*
<b>Adjuvant treatment, N (%)</b>	36 (12.6)	10 (37)	26 (10.1)	<0.003*
<b>Biochemical recurrence, N (%)</b>	71 (24.9)	13 (48.1)	58 (22.5)	0.003
with metastases	7 (2.5)	2 (7.4)	5 (1.9)	
<b>Death, N (%)</b>	9 (3.2)	3 (11.1)	6 (2.3)	0.013
related to PCa	4 (1.4)	1 (3.7)	3 (1.2)	
<b>Complications, N (%)</b>	25 (8.8)	5 (18.5)	20 (7.7)	0.060
Lymphocèle	17 (6)	4 (14.8)	13 (5)	
CLAVIEN $\geq$ 3	13 (4.6)	2 (7.4)	11 (4.3)	
<b>Progression, N (%)</b>	13 (4.6)	3 (11.1)	10 (3.9)	0.114
Radiological	9 (3.2)	1 (3.7)	8 (3.1)	
Bone metastases	6 (2.1)	0 (0)	6 (2.3)	
Lymph Node metastases	6 (2.1)	1 (3.7)	5 (1.9)	
Biological	13 (4.6)	3 (11.1)	10 (3.9)	
<b>Median (interquartile range) follow-up, months</b>	27 (8-60)	36 (10-62)	27 (8-59)	
<b>Mean (95% CI) 5-year biochemical recurrence- free rate (%)</b>	69 (56-79)	52 (26-72)	71 (56-81)	
<b>Mean (95% CI) 5-year progression-free rate (%)</b>	93 (75-98)	47 (1-88)	98 (93-99)	

### 3.4.2. Roc curve analysis and Calibration plot

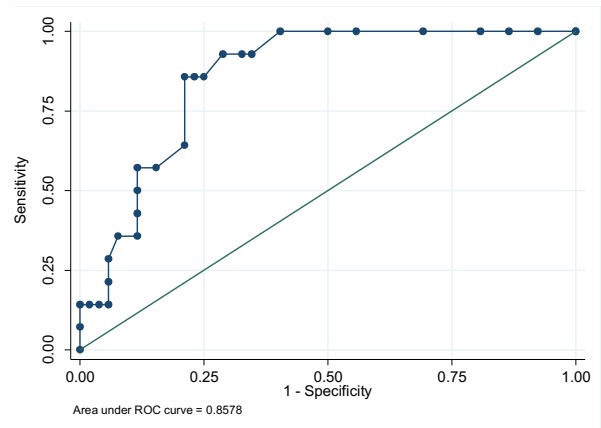
ROC curve analysis (**Figure 1**) showed good accuracy of the score for all risk patients (AUC 75.2%, 95% CI 0.7-0.8) (**Fig 1a**). The accuracy was poor for intermediate risk patients (AUC 53.1%, 95% CI 0.45-0.61) (**Fig 1b**). We found a very good accuracy for the high-risk patients (AUC 85.8%, 95% CI 0.76-0.94) (**Fig 1c**).

**Figure 1. ROC and area under curve**

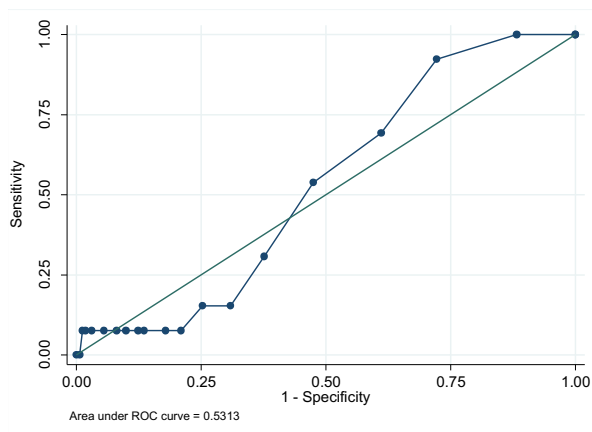
**1a. All-risk patients (N=285): AUC = 0.752**



**1c. High-risk patients (N=66): AUC = 0.858**

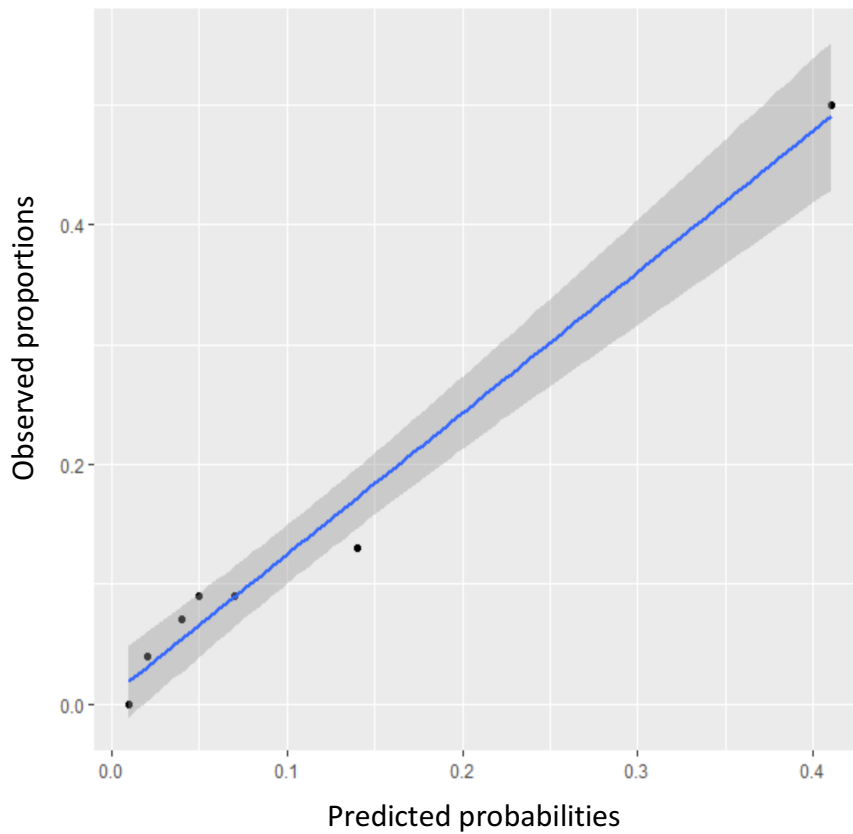


**1b. Intermediate-risk patients (N=175):  
AUC = 0.531**



The calibration plot revealed a good correlation between the predicted probabilities of the score on the x axis and the observed proportion of LNI on the y axis across the 45° slope. The numbers of the groups are not very large which contributes to a variability of the points (Figure 2).

**Figure 2. Calibration plot**



### 3.4.3. Predictors of score failure and lymph node involvement

Using multivariate logistic analysis, we did not find any predictive factors of Briganti score failure (**Table 4**).

**Table 4. Predictive factors of Briganti score failure**

	<b>Adjusted OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>T3 on MRI</b>		
No	1.00	
Yes	0.97	0.51-1.87
<b>N biopsies realised</b>		
≥ 12	1.00	
< 12	0.82	0.15-4.65
<b>Prostatic volume</b>		
≤ 30	1.00	
> 30 ; ≤ 80	0.97	0.58-1.62
> 80	0.91	0.25-3.32

On multivariate analysis, PSA (OR 4.9, 95% CI 2.1-11.8), percentage of positives biopsies (OR 4.7, 95% CI 1.4-16) and EEP signs on MRI (OR 2.4, 95% CI 1-5.8) were independent predictive factors of LNI (**Table 5**).

**Table 5. Predictive factors of lymph node metastases**

	OR (IC95%)	
	Univariate analysis	Multivariate analysis
<b>PSA</b>		
<10	1	1
≥10	4.1 (1.8-9.5)	4.9 (2.1-11.8)
<b>Clinical stage</b>		
T1	1	-
T2	1.4 (0.6-3.2)	-
T3	19.2 (2.8-129.9)	-
<b>Gleason score</b>		
5-6	1	-
7	2.4 (0.8-7.2)	-
8-9	2.3 (0.6-10.0)	-
<b>Percentage of positives biopsies</b>		
<33%	1	1
≥33% - <66%	3.1 (1.1-8.3)	3.6 (1.3-10.4)
≥66%	5.2 (1.6-16.7)	4.7 (1.4-16.0)
<b>T3 impairment on MRI</b>		
Non	1	1
Oui	2.9 (1.3-6.6)	2.4 (1.0-5.8)
<b>N nodes removed</b>		
1-4	1	-
5-9	0.8 (0.2-3.2)	-
10-19	1.2 (0.3-4.3)	-
≥20	0.8 (0.1-5.0)	-

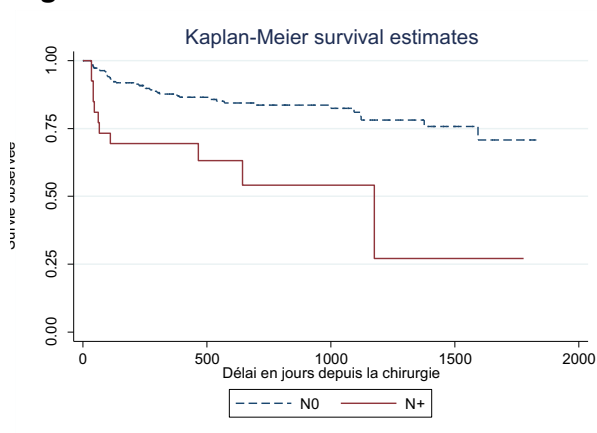
#### 3.4.4. Survival data

Mean (range) 5-year BCR-free survival and 5-year progression-free survival rates were respectively 69(56-79)% / and 93(75-98)% / for the overall cohort, and 70(53-82)% and 97(90-99)% among intermediate-risk patients.

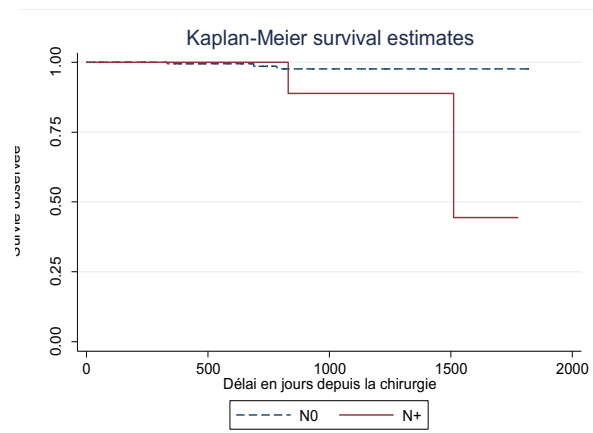
**Figures 3 and 4** represent Kaplan-Meier curves for the BCR-free survival and the progression-free survival rates depend on LNI status, respectively for the overall cohort and intermediate-risk patients. The mean (range) BCR-free survival rate at 5 years was significantly lower for patients with LNI than those without LNI as well for the overall cohort that for the intermediate-risk group (overall patients: 52(26-72)% vs 71(56-81)%; Intermediate-risk patients: 45(14-72)% vs 72(53-84)%, Log rank test,  $p < 0.05$  (**Fig 3a; Fig 4a**)). The mean (range) progression-free survival rate at 5 years was likewise significantly shorter for the group of LNI patients (47(1-88)% vs 98(93-99)%, Log rank test  $p < 0.05$  (**Fig 3b**)).

**Figure 3. Comparative survival curves between patients with and without lymph node invasion for the overall cohort (N=285) at 5 years**

**3a. Biochemical recurrence-free survival: Log rank test = 0.0001**

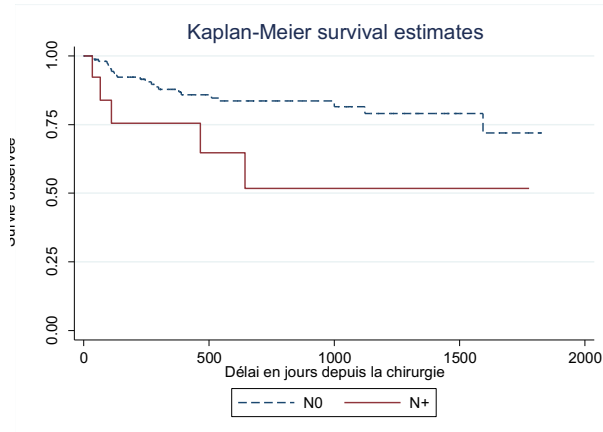


**3b. Progression-free survival: Log rank test = 0.0127**

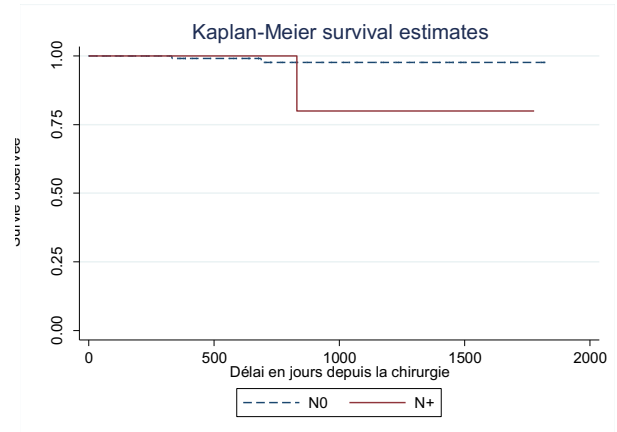


**Figure 4. Comparative survival curves between patients with and without LNI for the intermediate-risk patients (N=175) at 5 years**

**4a. Biochemical recurrence-free survival: Log rank test = 0.0220**



**4b. Progression-free survival: Log rank test = 0.1033**



### 3.4.5. Performance indices of the score

The **Table 6** shows performance indices of the Briganti score. Positive predictive value (VPP), Negative predictive value (VPN), Sensitivity (Se) and specificity (Spe) for the overall cohort, and intermediate-risk patients were respectively 15.3%, 94.6%, 66.6%, and 61.2% versus 6.1%, 91.8%, 30.8% and 62.3%.

**Table 6. Performance indices of the Briganti score**

**6a. All patients (N=285)**

	Lymph node involvement	No lymph node involvement
Positive Briganti score (>5%)	True positives 18	False positives 100
Negative Briganti score (<=5%)	False negatives 9	True negatives 158

- Sp: 61,2% (=VN/(VN+FP))
- Se : 66,6% (=VP/(VP+FN))
- VPP : 15,3% (=VP/(VP+FP))
- VPN : 94,6% (=VN/(VN+FN))

**6c. Intermediate-risk patients (N=175).**

	Lymph node involvement	No lymph node involvement
Positive Briganti score (>5%)	True positives 4	False positives 61
Negative Briganti score (<=5%)	False negatives 9	True negatives 101

- Sp : 62,3%
- Se : 30,8%
- VPP : 6,1%
- VPN : 91,8%

**6b. High-risk patients (N=66).**

	Lymph node involvement	No lymph node involvement
Positive Briganti score (>5%)	True positives 14	False positives 36
Negative Briganti score (<=5%)	False negatives 0	True negatives 16

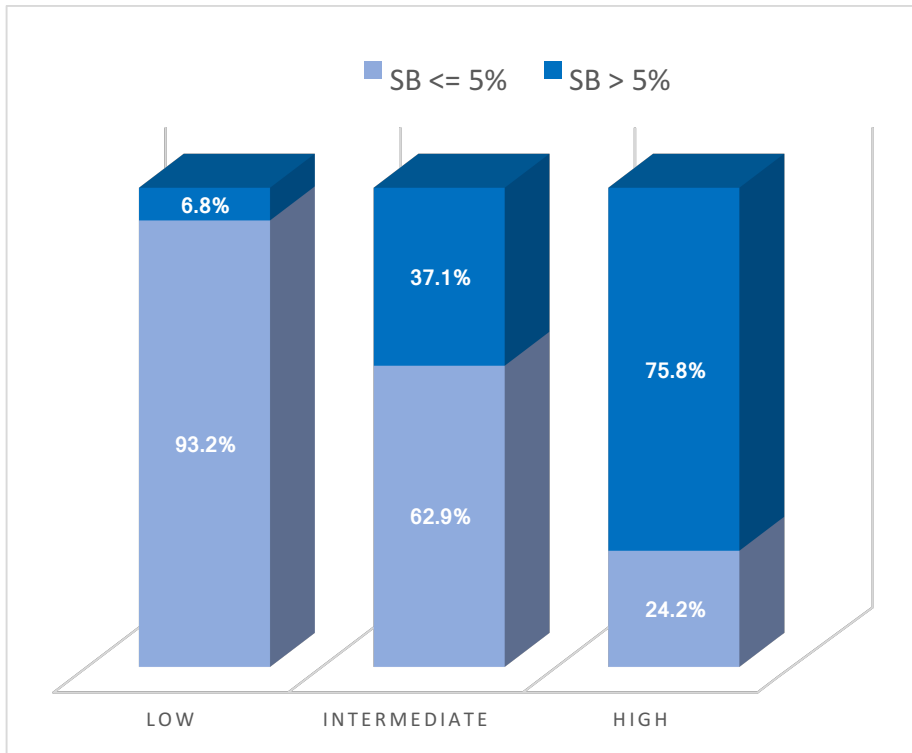
- Sp : 30,8%
- Se : 100%
- VPP : 28,0%
- VPN : 100%

**3.4.6. Distribution of intermediate-risk patients according to the results of Briganti score and lymph node dissection**

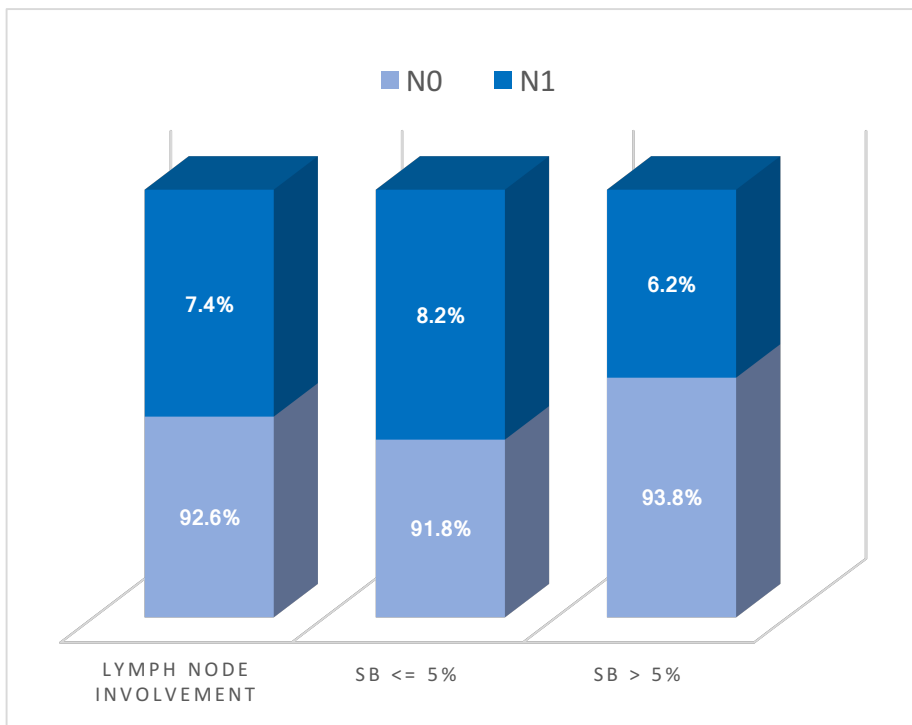
Focusing on intermediate-risk patients, 62.9%(N=110) had a Briganti score≤5% (**Figure 5**).

Only 8.2%(N=9) of those patients had a LNI (**Figure 6**).

**Figure 5. Result of the Briganti score according to the risk of D'AMICO**



**Figure 6. Result of pelvic lymph node dissection in intermediate-risk patients**



### 3.5. Discussion

RP associated with BPLND is one of the therapeutic options currently recommended for the management of localized prostate cancers, especially those at intermediate risk (2,3). The very good long-term oncological outcomes of RP in this population have already been demonstrated (20). And yet the choice between this option and the EBRT associated with a short ADT remains difficult, both because of the good results of this alternative treatment (38) and the heterogeneous evolutionary profile of this group of patients. In fact, the rate of LNI in intermediate-risk patients is very variable(3). In addition, the morbidity of eBPLND, currently recommended, is significant (3,4,18). Therefore, the current challenge is to identify the patients who will benefit the most from surgery, ie those whose disease is confined to the prostate (36). Indeed, the surgical procedure performed in these conditions can give both good oncological and functional results by allowing a R0 surgical resection, a nerve-sparing surgery and avoiding unnecessary lymph node dissection. To identify these patients, it is urgent to find tools that can identify or predict the locoregional extension of the disease.

The Briganti nomogram has been developed to estimate the risk of LNI (5,6). Its use is nowadays recommended for intermediate-risk patients. If the score is greater than 5%, the BPLND must be performed (2,3). The nomogram has been validated on all D'Amico risk groups. Nevertheless Roumiguie and al (10) have recently expressed reservations about the disappointing results they obtained with their group of intermediate-risk patients. In our study, we report the results of its application on our cohort of 285 patients with localized prostate cancer including 175 at intermediate risk.

Our choice fell on Briganti's nomogram for several reasons. The first is simple: it is the most recent nomogram. It was published in 2006 (5) and updated in 2012 (28). It is recommended by EAU (3) and AFU (2). The accuracy of the score was excellent in the Briganti and al studies with AUC equal to 76.2% (5) and 87.6% (28). This score has been validated by large series for intermediate and high-risk patients with an AUC between 64.7% and 82.9% (7–11,27).

The accuracy of the Briganti score in our study is very good for high-risk patients but insufficient for intermediate-risk patients with a respective AUC equal to 85.8% and 53.3%. Our results are similar to those obtained by Roumiguie and al (10).

Our hypothesis is that this nomogram has been validated on patients who had extended BPLND. The number of lymph nodes taken during the eBPLND realized in the studies of Briganti and al was indeed between 16 and 19 (5,28). Whereas much of the BPLND performed in our study as in the study of Roumiguie and al failed to reach the same number of nodes retrieved. The number of lymph nodes collected in our study (10) is indeed lower than series of eBPLND (5,15–17,28). The pure laparoscopic and robot-assisted laparoscopic approaches appeared, in our study, related to more limited BPLND with a median number of lymph nodes respectively from 5 and 9. These results are similar to those of series of exclusively robotic dissection (11,23). It could be explained by the fact that the surgeon performing these procedures was in full learning curve during our study. Moreover, a large part of patients operated via these procedures first had been specially selected. In most of these patients, BPLND was optional and a limited BPLND was performed to limit morbidity and operative time. But another element that the surgical approach must be taken into account. It's about conditions for lymph node dissection extraction. It is known that the way

in which the lymph node dissection is conditioned (separated into several flasks or monobloc) influences the number of nodes retrieved, and that the lymph node enumeration by the pathologist is subject to great individual intervariability (29).

The rate of LNI equal to 9.5% that we find is not surprisingly slightly lower than those observed in series where an equivalent BPLND was performed (7,8,10,11) and obviously much lower than those observed in studies where eBPLND was performed (5,9,15,16,27,28). In fact, the LNI rate is directly related to the extension of the BPLND (16,17). Briganti showed that the accuracy of his score was related to LNI rate (5,28). Thus, in our study, the accuracy of the score is probably impacted by the low rate of LNI explained by the performance of limited BPLND and the method of lymph node dissection analysis by our pathologist. Interestingly though, the median number of lymph nodes retrieved did not differ between N1 patients and N0 patients.

The morbidity of BPLND in our study representing 8.8% of patients was relatively lower than expected. Indeed, series of eBPLND report complications rates varying from 20 to 75% (4,18). A smaller number of nodes retrieved, consistent with a less-extensive dissection could be an explanation, although under-reporting of complications also seems likely.

An attempt was made to evaluate the morbidity avoided if the score had been applied pre-operatively. For the entire cohort, 55.4%(N=158) of BPLND could have been omitted (Negative score and negative dissection), preventing 2.1%(N=6) of complications  $\geq$  CLAVIEN 3, including 1 death. For the intermediate-risk group, 57.7%(N=101) of avoidable BPLND and 2.3%(N=4) of complications  $\geq$  CLAVIEN 3, including 1 death, would have been

prevented. The benefit of the strict application of the score would not have been major but one death could have been avoided. With the performance over time of more extended BPLND, the morbidity is expected to increase and the impact of the Briganti score may become more important.

The PSA level and the percentage of positive biopsies were identified as predictors of LNI in our study. These results confirm those of the literature (5,10,28,39). The percentage of positive biopsies seems to be one of the key elements. Absent from the first nomogram in 2006, it was added in the calculation of the score in the updated version of 2012 in front of the results of the study of Heidenreich and al. (39). The Gleason score has not been confirmed in our study. However, extraprostatic extension to MRI is associated in our study with LNI in multivariate analysis. This is a very interesting result because it reinforces the idea of a possible improvement of the nomogram by adding the results of the MRI.

The rate of patients who experienced a BCR in our study equal to 24.9% is in the upper range of the rates reported in the literature between 15 and 25% (34). The survival rate without BCR of our patients at intermediate risk of 70% at 5 years was slightly lower than that those observed in the literature where the rate is around 79% at 8 years (20). As our cohort is predominantly composed of intermediate and high risk patients, it is not surprising to find a rate of BCR and a 5-year BCR-free survival rate respectively higher and lower than in the literature. In fact in the literature, the rate of BCR in high-risk patients is around 30-50% (18) and the 8-year recurrence-free survival rate is 35% (20). The average survival rate of our patients with LNI of 52% at 5 years was, on the other hand, better than that found by Messing et al of 40% (40). This improvement in the survival of patients with

LNI to the detriment of patients without LNI is related to the well-known phenomenon described by Will Rogers: The eBPLND increases the number of N1 patients with small LNI, which without BPLND would have been considered N0 falsely, which artificially improves the survival of N1 patients.

The average progression-free survival at 5 years is relatively high. We used the threshold chosen by the GETUG AFU 17 (35) to define the biochemical progression after treatment of recurrence. We believe that the high rate of adjuvant treatment in our study contributes to this good biochemical control over the long term.

In our study, 41.4%(N=118) of patients had a Briganti score  $\geq 5\%$ , among whom only 15.2%(N=18) had LNI. It's worse when we only look at intermediate-risk patients: 37.1%(N=65) of patients had a positive Briganti score, among whom only 6.2%(N=4) had LNI. This overestimation of the score can be related partly to the performance of MRI-targeted biopsies in a large number of our patients from 2011. Targeted biopsies are known to artificially increase the number of positive biopsies. As a reminder, Briganti's nomogram has been validated with randomised biopsies (5,28).

The overestimation of the nomogram can also be explained by the relatively high upstaging and upgrading rates observed in 40.4% and 21.1% of the cases, respectively. It seems logical that the overestimation of the clinical stage and Gleason score leads to an overestimation of the score. The nomogram is calculated thanks to these parameters. Use of multiparametric MRI reduces upstaging rate to 0% for pT3. This confirms the benefit of using MRI for calculating the nomogram.

Not surprisingly, the score has a fairly low sensitivity and VPP (Se = 30.8% for intermediate-risk patients; VPP = 15.3% for the entire cohort and 6.1% for patients intermediate-risk patients). Lymph node involvement being a rare event, the score is not effective to affirm its presence. Conversely, its specificity and VPN are high (Sp = 61.2% for the entire cohort and 62.3% for intermediate-risk patients; VPN = 94.6% for the entire cohort and 91.8% for intermediate-risk patients). The score is more efficient for predicting the absence of lymph node involvement. Indeed, if we had strictly applied the score to our entire cohort and to our intermediate-risk patients by not cleaning patients with a negative score, we would have avoided respectively 167(58.6%) and 110(62.9%), among whom we would have failed to detect only 9 cases of lymph node involvement, representing respectively 5.3% and 8.2% of patients.

We followed the evolution of the patients with a Briganti score  $\geq 5\%$  and a negative dissection, ie 100 patients for our entire cohort (35.1%) and 61 patients for the group of intermediate-risk patients (34.9%). Among these patients, 25%(N=25) and 18%(N=11) respectively had a BCR. In the end, respectively 10%(N=10) and 6.6%(N=4) developed metastases during their follow-up. This confirms that a significant proportion of patients had micrometastases not detected by BPLND. The median number of pelvic lymph nodes removed during BPLND for these patients was 10(6-14) and 13(11-15), respectively.

We then focused on the patients with a negative Briganti score and a positive dissection, ie 9 patients in total, which represents 3.2% of the entire cohort and 5.1% of the group of intermediate-risk patients. Of these patients, 1/3 had a biochemical recurrence. One patient benefited from adjuvant hormonal treatment in presence of an invasion of 2 lymph nodes and the 2 others from salvage radiotherapy and close PSA monitoring,

respectively. These 3 patients as well as the 6 others who did not present a BCR were still in remission at the last follow-up. These micrometastatic patients have most probably benefitted from the BPLND. BPLND has also been beneficial for one patient with proven metastatic disease and one patient with postoperative biochemical recurrence, helping the decision of adjuvant or salvage treatment. The interest of BPLND resided this time in the precise staging of the disease to adjust the treatment course to ensure cancer remission.

Our study has many limitations. Its unicentric and retrospective character obviously limits the generalizability of its results. The long inclusion time over 12 years and a small number of patients included per year contributed to a lack of power, especially for subgroup analyses. The evolution of indications and surgical techniques, of the Gleason grading system, and the heterogeneity of the level of extension of the BPLND carried out explains a large number of biases hindering the interpretation of our results.

### 3.6. Conclusion

The Briganti nomogram applied to our cohort was not sufficiently accurate in predicting the risk of lymph node involvement in an intermediate-risk population. The accuracy was better in the entire cohort and for high-risk patients.

Still, its application before deciding to perform BPLND in our intermediate-risk patients would have avoided 110 procedures (62.9%) and failed to detect only 9 cases (8.2%) of lymph node metastases.

The design of a new version of a nomogram taking into account multiparametric MRI results could improve the accuracy.

RP and BPLND offered very good oncological outcomes despite the heterogeneity of this subgroup and the increase in surgical margins due to the introduction of minimally-invasive surgical approaches.

#### 4. Conclusion

Titre : Prédiction du risque d'envahissement ganglionnaire avant prostatectomie radicale :  
Evaluation de l'application du nomogramme de Briganti

Thèse soutenue par : Nicolas PEILLERON

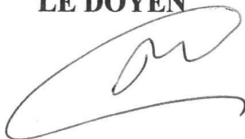
Le profil de notre cohorte de patients prise en charge par prostatectomie radicale et curage pelvien a évolué au cours du temps de façon attendue vers des patients à risque de progression et/ou de récurrence majoré et des tumeurs moins différenciées. La voie d'abord coelioscopique robot-assistée est devenue incontournable sans compromettre la survie des patients.

La précision du nomogramme de Briganti s'est révélée insuffisante pour prédire l'envahissement ganglionnaire chez nos patients à risque intermédiaire. Sa valeur prédictive était meilleure sur l'ensemble de la cohorte incluant les patients à haut-risque chez qui le curage est recommandé systématiquement. L'amélioration de la prédiction de l'envahissement ganglionnaire passe sans doute par le développement d'un modèle prenant en compte les résultats de l'IRM multiparamétrique.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

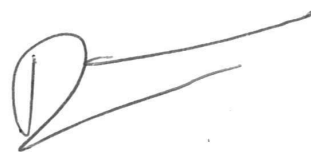
**Grenoble, le : 14/09/2018**

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Jean-Luc DESCOTES**

## 5. Références

1. D'amico av, whittington r, malkowicz sb, schultz d, blank k, broderick ga, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 16 sept 1998;280(11):969-74.
2. Rozet f, hennequin c, beauval j-b, beuzeboc p, cormier l, fromont g, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du ccafu : cancer de la prostate. *Prog en urol*. Nov 2016;27:s95-143.
3. Mottet n, bellmunt j, bolla m, briers e, cumberbatch mg, de santis m, et al. Eau-estrosiog guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur urol*. Avr 2017;71(4):618-29.
4. Briganti a, chun fk-h, salonia a, suardi n, gallina a, da pozzo lf, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur urol*. Nov 2006;50(5):1006-13.
5. Briganti a, chun fk-h, salonia a, zanni g, scattoni v, valiquette l, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur urol*. Juin 2006;49(6):1019-27.
6. Briganti a, larcher a, abdollah f, capitano u, gallina a, suardi n, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur urol*. Mars 2012;61(3):480-7.
7. Gacci m, schiavina r, lanciotti m, masieri l, serni s, vagnoni v, et al. External validation of the updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol int*. 2013;90(3):277-82.
8. Hansen j, rink m, bianchi m, kluth la, tian z, ahyai sa, et al. External validation of the updated briganti nomogram to predict lymph node invasion in prostate cancer patients undergoing extended lymph node dissection. *The prostate*. Janv 2013;73(2):211-8.
9. Mearini l, gacci m, saleh o, de nunzio c, schiavina r, simonato a, et al. External validation of nomogram predicting the probability of specimen-confined disease (pt2-3a,

r0n0) in patients undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *Urol int.* 2014;93(3):262-8.

10. Roumiguié m, beauval j-b, filleron t, benoit t, rischmann p, de la taille a, et al. External validation of the briganti nomogram to estimate the probability of specimen-confined disease in patients with high-risk prostate cancer. *Bju int.* Déc 2014;114(6b):e113-119.

11. Dell'oglio p, abdollah f, suardi n, gallina a, cucchiara v, vizzIELlo d, et al. External validation of the european association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J endourol endourol soc.* Avr 2014;28(4):416-23.

12. Grosclaude p, belot a, daubisse marliac l, remontet l, leone n, bossard n, et al. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en france entre 1980 et 2011. *Prog en urol.* Juill 2015;25(9):536-42.

13. Bill-axelson a, holmberg l, garmo h, rider jr, taari k, busch c, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N engl j med.* 6 mars 2014;370(10):932-42.

14. Wilt tj, brawer mk, jones km, barry mj, aronson wj, fox s, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N engl j med.* 19 juill 2012;367(3):203-13.

15. Touijer k, rabbani f, otero jr, secin fp, eastham ja, scardino pt, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J urol.* Juill 2007;178(1):120-4.

16. Heidenreich a, ohlmann ch, polyakov s. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur urol.* Juill 2007;52(1):29-37.

17. Briganti a, chun fk-h, salonia a, gallina a, zanni g, scattoni v, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* Janv 2007;69(1):147-51.

18. Créhange g, chen cp, hsu cc, kased n, coakley fv, kurhanewicz j, et al. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. *Cancer treat rev.* Déc 2012;38(8):956-67.

19. Binder-foucard f, bossard n, delafosse p, belot a, woronoff a-s, remontet l. Cancer incidence and mortality in france over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev épidémiologie santé publique*. Avr 2014;62(2):95-108.
20. D'amico av, whittington r, malkowicz sb, cote k, loffredo m, schultz d, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 15 juill 2002;95(2):281-6.
21. Hull gw, rabbani f, abbas f, wheeler tm, kattan mw, scardino pt. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. :7.
22. Schröder fh, hugosson j, roobol mj, tammela tlj, zappa m, nelen v, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the european randomised study of screening for prostate cancer (erspc) at 13 years of follow-up. *The lancet*. Déc 2014;384(9959):2027-35.
23. Gandaglia g, sammon jd, chang sl, choueiri tk, hu jc, karakiewicz pi, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J clin oncol*. 10 mai 2014;32(14):1419-26.
24. Tay kj, gupta rt, brown af, silverman rk, polascik tj. Defining the incremental utility of prostate multiparametric magnetic resonance imaging at standard and specialized read in predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Eur urol*. Août 2016;70(2):211-3.
25. Le jd, stephenson s, brugger m, lu dy, lieu p, sonn ga, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *J urol*. Nov 2014;192(5):1367-73.
26. Kupelian p, katcher j, levin h, zippe c, suh j, macklis r, et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage t1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment psa levels and biopsy gleason scores. *Cancer j sci am*. Avr 1997;3(2):78-87.
27. Hansen j, becker a, kluth la, rink m, steuber t, zacharias m, et al. Assessing the clinical benefit of a nomogram to predict specimen-confined disease at radical prostatectomy in patients with high-risk prostate cancer: an external validation. *Urol oncol*. Sept 2015;33(9):384.e1-8.
28. Briganti a, larcher a, abdollah f, capitano u, gallina a, suardi n, et al. Updated

nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur urol.* Mars 2012;61(3):480-7.

29. Sherbeck jp, zhao l, lieberman rw. High variability in lymph node counts among an international cohort of pathologists: questioning the scientific validity of node counts. *J natl compr canc netw.* Avr 2018;16(4):395-401.

30. Rogers cg, khan ma, craig miller m, veltri rw, partin aw. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer.* 1 déc 2004;101(11):2549-56.

31. Benchikh el fegoun a, villers a, moreau j-l, richaud p, rebillard x, beuzeboc p. [psa and follow-up after treatment of prostate cancer]. *Progres en urol j assoc francaise urol soc francaise urol.* Mars 2008;18(3):137-44.

32. Salomon l, ploussard g, hennequin c, richaud p, soulié m. Traitements complémentaires de la chirurgie du cancer de la prostate et chirurgie de la récurrence. *Prog en urol.* Nov 2015;25(15):1086-107.

33. Simmons mn, stephenson aj, klein ea. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur urol.* Mai 2007;51(5):1175-84.

34. Stephenson aj, bolla m, briganti a, cozzarini c, mouly jw, roach iii m, et al. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur urol.* Mars 2012;61(3):443-51.

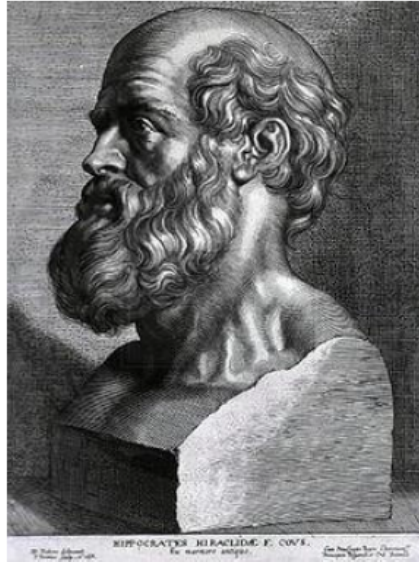
35. Ravery pv. Nombre de centres estimés : 40 à 60. 2012;4.

36. Briganti a, joniau s, gontero p, abdollah f, passoni nm, tombal b, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur urol.* Mars 2012;61(3):584-92.

37. Ferlay j, steliarova-foucher e, lortet-tieulent j, rosso s, coebergh jww, comber h, et al. Cancer incidence and mortality patterns in europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur j cancer.* Avr 2013;49(6):1374-403.

38. Jones cu, chetner mp, rotman m. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N engl j med.* 2011;12.

39. Heidenreich a, pfister d, thüer d, brehmer b. Percentage of positive biopsies predicts lymph node involvement in men with low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *Bju int.* Janv 2011;107(2):220-5.
40. Messing em, manola j, yao j, kiernan m, crawford d, wilding g. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. :8.



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



## Conclusion

---

Le profil de notre cohorte de patients prise en charge par prostatectomie radicale et curage pelvien a évolué au cours du temps de façon attendue vers des patients à risque de progression et/ou de récurrence majoré et des tumeurs moins différenciées.

La voie d'abord coelioscopique robot-assistée est devenue incontournable sans compromettre la survie des patients.

La précision du nomogramme de Briganti s'est révélée insuffisante pour prédire l'envahissement ganglionnaire chez nos patients à risque intermédiaire. Sa valeur prédictive était meilleure sur l'ensemble de la cohorte incluant les patients à haut-risque chez qui le curage est recommandé systématiquement.

L'amélioration de la prédiction de l'envahissement ganglionnaire passe sans doute par le développement d'un modèle prenant en compte les résultats de l'IRM multiparamétrique.

### Mots clés :

Adénocarcinome prostatique localisé, Curage ganglionnaire pelvien, Nomogramme de Briganti