



HAL
open science

Marges chirurgicales positives et progression biologique après prostatectomie totale pour tumeur de stade pT2

Elena Saier

► **To cite this version:**

Elena Saier. Marges chirurgicales positives et progression biologique après prostatectomie totale pour tumeur de stade pT2. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02299198

HAL Id: dumas-02299198

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02299198>

Submitted on 27 Sep 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 291

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Marges chirurgicales positives et progression biologique après
prostatectomie totale pour tumeur de stade pT2

Présentée et soutenue publiquement
le 30 octobre 2018

Par

Elena SAIER

Née le 7 novembre 1988 à Rueil-Malmaison (92)

Dirigée par M. Le Professeur Laurent Salomon, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Alexandre de La Taille, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Jacques Irani, PU-PH

Mme Le Docteur Sophie Ferlicot, MCU-PH

M. Le Docteur Charles Chahwan, CCU

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur le Professeur Salomon, d'avoir accepté de diriger ce travail. J'ai eu la chance de pouvoir profiter de votre enseignement et j'ai beaucoup apprécié le fait de pouvoir continuer à travailler avec vous malgré mon départ du service.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur De La Taille, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci infiniment pour la formation que j'ai reçue à vos côtés.

Je remercie Monsieur le Professeur Irani d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tout ce que j'ai appris à ses côtés au sein du service d'urologie de l'hôpital Bicêtre.

Je remercie Madame le Docteur Ferlicot, d'avoir accepté si gentiment de faire partie de mon jury, et pour sa disponibilité. J'ai découvert avec intérêt quelques facettes de l'anatomo-pathologie grâce à vous.

Je remercie Monsieur le Docteur Chahwan d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère sincèrement avoir l'occasion de retravailler avec toi.

Je remercie mes anciens séniors et chefs, pour m'avoir formée et accompagnée au long de mon internat, et pour m'avoir donné envie de continuer dans cette voie.

Je remercie les équipes paramédicales des services de chirurgie viscérale de Meaux, Avicenne, Argenteuil, et des services d'urologie de Mondor et Bicêtre qui ont participé activement à ma formation et avec qui je partage de très bons souvenirs.

Je dédie ce travail à ma mère et à ma sœur, qui m'ont toujours soutenue inconditionnellement.

Je dédie également ce travail à mon père, qui j'espère serait fier de moi.

Merci Matthieu, pour ta patience et tes encouragements.

Merci à mes co-internes avec qui j'ai partagé tant de moments, en particulier Alexandre, Marie-Bérénice et Elodie pour votre amitié et votre aide, à Guillaume avec qui je forme une équipe si efficace, et à Pierre pour tes conseils.

Merci à Julien pour m'avoir aidée à maîtriser les logiciels utiles à la réalisation de ce travail.

Merci à Jeanne.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	7
I. <u>Épidémiologie</u>	7
II. <u>Cancer de prostate localisé</u>	7
III. <u>Prise en charge chirurgicale des cancers de prostate localisés</u>	9
IV. <u>La prostatectomie totale</u>	10
1. Historique	10
2. Considérations anatomiques	12
V. <u>Anatomo-pathologie et limites chirurgicales</u>	16
1. Prise en charge de la pièce de prostatectomie	16
2. Limites chirurgicales	19
VI. <u>Objectifs de cette étude</u>	21
PREMIERE PARTIE : METHODES.....	22
DEUXIEME PARTIE : RESULTATS.....	23
I. <u>Patients ayant un cancer de prostate de stade pT2</u>	23
1. Caractéristiques de la population et taux de limites chirurgicales envahies	23
2. Facteurs associés à la présence limites chirurgicales envahies	25
II. <u>Récidive biologique après prostatectomie pour cancer de stade pT2, et selon la positivité des marges chirurgicales</u>	26
1. Population totale	26
	4

2.	Récidive biologique selon le statut des limites chirurgicales	27
III.	<u>Facteurs associés à a récidive biologique en cas de limites chirurgicales envahies</u>	28
IV.	<u>Traitement de rattrapage et récidive biologique après radiothérapie en cas de limites chirurgicales envahies</u>	31
1.	Traitement de rattrapage	31
2.	Récidive biologique après radiothérapie de rattrapage	32
V.	<u>Évolution globale de la cohorte</u>	34
1.	Evolution globale	34
2.	Décès	34
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....		36
I.	<u>Validité interne de l'étude</u>	36
1.	Points forts	36
2.	Points faibles	36
3.	Critère de jugement principal	36
II.	<u>Validité externe de l'étude</u>	37
1.	Taux de limites chirurgicales envahies au sein des cancers pT2	37
2.	Facteurs associés à la présence de limites chirurgicales envahies	37
3.	Taux de récidive biologique et survie sans récidive biologique	38
4.	Facteurs associés à la récidive biologique des cancers pT2R1	38
5.	Taux de récidive biologique chez les patients avec cancers pT2R1 ayant reçu une radiothérapie de rattrapage.	39
III.	<u>Problématiques liées à la définition de la limite chirurgicale envahie</u>	40
1.	Définition	40
2.	Chirurgie	40
3.	Histologie	41
IV.	<u>Radiothérapie complémentaire à la prostatectomie</u>	42
1.	Radiothérapie adjuvante	42
2.	Recommandations des sociétés d'urologie	42

3. Rationnel de l'utilisation d'une radiothérapie de rattrapage	43
4. Études à venir	44

CONCLUSION.....	45
-----------------	----

BIBLIOGRAPHIE.....	46
--------------------	----

INTRODUCTION

I. Épidémiologie

Le cancer de prostate est une pathologie très fréquente. C'est le second cancer le plus fréquent et la cinquième cause de mortalité par cancer chez l'homme. En 2012, son incidence était de 1,1 million de nouveaux cas dans le monde, dont 70% dans les pays développés. La mortalité par cancer de prostate était estimée à 307 000 décès en 2012, représentant 6,6% de la mortalité masculine par cancer. Elle était de 142 000 décès dans les régions mondiales les plus développées contre 165 000 dans les régions moins développées (1)

Dans une revue de la littérature portant sur 29 études d'autopsies publiées entre 1948 et 2013, la prévalence moyenne de cancer de prostate était de 5% pour un âge inférieur à 30 ans et de 59% pour un âge supérieur à 79 ans (2).

L'incidence plus élevée des cancers de prostate dans les pays développés s'explique par une population plus âgée, un meilleur accès aux soins et au dosage de PSA.

L'utilisation du diagnostic précoce par dosage du PSA associé au toucher rectal a permis de dépister des cancers de stades plus faibles. D'après la base de données SEER, entre 1995 et 2006, 80% des cancers de prostate diagnostiqués aux USA étaient des cancers localisés à la prostate (3) c'est-à-dire sans extension aux organes de voisinage ni extension ganglionnaire ou métastatique.

II. Cancer de prostate localisé

Du point de vue clinique, un cancer de prostate localisé correspond aux stades cT1a,b,cN0M0 et cT2a,b,cN0M0 (Image 1).

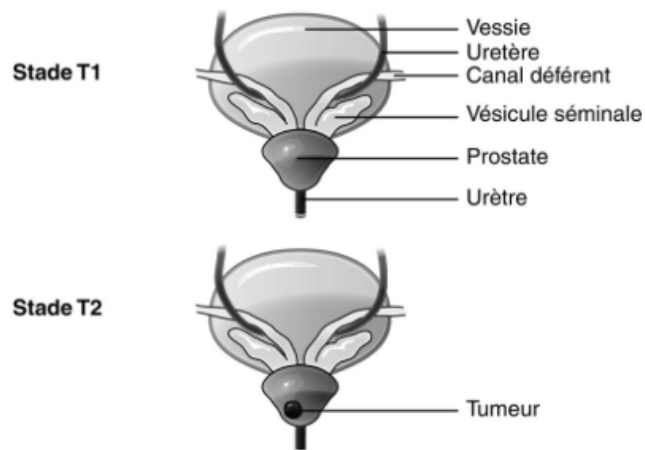


Image 1 : cancer de prostate de stade clinique localisé

Du point de vue histologique, un cancer localisé à la prostate correspond à une tumeur confinée à la glande prostatique, sans effraction capsulaire, microscopique ou macroscopique c'est-à-dire à un stade pTNM pT2.

Les divers critères cliniques et biologiques permettent de catégoriser chaque cancer de prostate dans un groupe à risque pour estimer le risque de progression après traitement. À partir d'une population de 1872 patients traités pour un cancer de prostate localisé, D'Amico a établi une classification en 1998 qui reste la plus utilisée actuellement(4). Trois groupes sont définis selon le risque de récurrence biologique après chirurgie, radiothérapie ou curiethérapie en fonction de trois paramètres pré-thérapeutiques : le stade T clinique (cT), le PSA et le score de Gleason :

- **Risque faible** : PSA < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- **Risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b ;
- **Risque élevé** : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

Plusieurs défauts existent dans cette classification. Tout d'abord, un grand nombre de cancers de prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers bien différenciés. Il est difficile pour les patients de comprendre qu'ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason ne

fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9-10, dont le pronostic n'est pas le même.

Pour pallier à ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP, avec les groupes pronostiques suivants (5) :

- **Groupe 1** : anciennement score de Gleason 6 (3+3)
- **Groupe 2** : score de Gleason 7 (3 majoritaire)
- **Groupe 3** : score de Gleason 7 (4 majoritaire)
- **Groupe 4** : score de Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3)
- **Groupe 5** : score de Gleason 9 ou 10

C'est sur ces classifications, reflétant l'agressivité potentielle du cancer, que repose la prise en charge thérapeutique de la maladie.

III. Prise en charge chirurgicale des cancers de prostate localisés

Ces dernières années, les modalités de prise en charge des cancers de prostate ont évolué, notamment avec le développement de la surveillance active pour les cancers de faible risque (6,7). Ainsi, pour des patients présentant des critères favorables fondés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte), cette stratégie peut être recommandée, dans le but de différer un traitement radical plus agressif, tout en surveillant le patient de manière rapprochée afin de pouvoir proposer le traitement radical à temps.

La surveillance active est indiquée pour une partie des patients seulement et la prostatectomie totale reste l'un des traitements de référence du cancer de prostate localisé (8).

La prostatectomie totale est envisageable en tant que traitement curatif dans les tumeurs de risque faible ne répondant pas aux critères nécessaires à la surveillance active ou en cas de demande de traitement curatif par le patient, elle est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée dans les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé.

Le rationnel pour l'utilisation de la prostatectomie comme traitement de première ligne par rapport aux autres traitements (radiothérapie, curiethérapie, association radiothérapie et hormonothérapie) repose sur quatre constatations (9) :

- Elle permet un excellent contrôle local de la tumeur si la technique chirurgicale est adaptée à la situation tumorale (groupe à risques de d'Amico) ;
- Elle permet une évaluation anatomo-pathologique précise (stade pathologique, score de Gleason, statut ganglionnaire, statut des limites d'exérèse) qui pourra le cas échéant guider un éventuel traitement complémentaire immédiat ou différé ;
- Elle supprime les sources de production du PSA facilitant le diagnostic précoce de la récurrence biologique et la mise en place d'un traitement complémentaire adapté ;
- Elle autorise la réalisation d'un traitement complémentaire curatif par radiothérapie pelvienne en cas de récurrence locale.

Surtout, la prostatectomie totale a montré ses bénéfices en terme carcinologique. Pour des cancers de risque intermédiaire selon d'Amico, des essais randomisés montrent une réduction significative de la mortalité globale et de la mortalité spécifique dans le groupe prostatectomie vs surveillance. Dans l'étude SPCGS-4, il existait une réduction de mortalité globale, spécifique et d'apparition de métastases respectivement de 29 %, 62 % et 51 % dans le groupe prostatectomie. Dans l'étude PIVOT, la réduction du risque relatif de mortalité globale était significative de 31 % par chirurgie par rapport à la surveillance (6,10).

IV. La prostatectomie totale

1. Historique (11)

La première prostatectomie totale a été réalisée en 1857 par Billroth et c'est en 1904 que la prostatectomie par voie périnéale pour le traitement du cancer de prostate a été décrite par Young. La voie d'abord rétro-pubienne développée en 1945 par Millin pour le traitement des adénomes offre l'avantage de pouvoir s'appliquer à la prostatectomie totale et permet de réaliser dans le même temps opératoire un curage ganglionnaire. En 1985, Walsh rapporte la première série de patients

opérés avec préservation nerveuse dans le but de préserver la continence et la fonction érectile. Sur les 100 patients opérés, tous étaient continents en post opératoire, et 84% des patients sans dysfonction érectile préopératoire gardaient une bonne fonction érectile en post-opératoire. Seuls 7 patients pT3 avaient des marges positives. En France, Barré développe la voie rétro-pubienne qui devient la technique de référence. En 1997, les résultats des premières prostatectomies par voie laparoscopique sont publiés, par voie extra-péritonéale pour Raboy et al. et par voie intra-péritonéale pour Schuessler et al. A partir de 1988, les techniques laparoscopiques trans et extra-péritonéales se développent en France et en Europe.

C'est en Europe que sont réalisées en 2000 les premières prostatectomies par voie laparoscopique robot-assistée et c'est aux Etats-Unis que la technique se développe grâce à Menon et al. et Patel et al.

Si la voie ouverte est toujours utilisée, la voie mini-invasive devient majoritaire en France à partir de 2011 (Image 2).

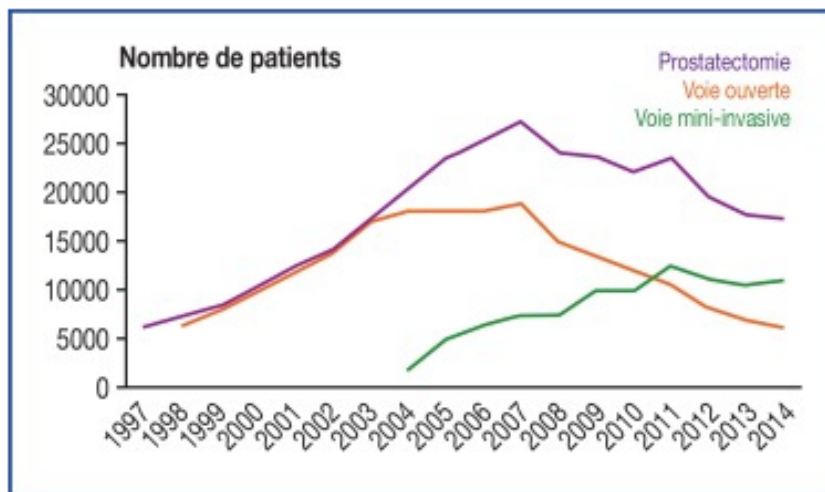


Image 2 : Prostatectomies totales en France. D'après Cornu et al. (12)

Aucune étude n'a montré la supériorité d'une voie d'abord par rapport à une autre ; quant aux résultats carcinologiques et fonctionnels il paraît de plus en plus certain que, plus que la voie d'abord, c'est le chirurgien qui fait la différence.

2. Considérations anatomiques (11)

L'évolution et le développement de la prostatectomie totale se sont fondés sur les travaux anatomiques de Walsh et Donker : il s'agissait d'obtenir une intervention moins hémorragique et d'améliorer les résultats fonctionnels sur la continence et la fonction sexuelle tout en garantissant le contrôle carcinologique.

La prostate est un organe pelvien profond entouré de fascias (Image 3). Il est habituel de distinguer :

- le fascia pelvien pariétal ou fascia endopelvien, qui recouvre les faces latérales de la prostate où il se réfléchit sur le fascia prostatique pour former l'arcade tendineuse du fascia pelvien tendu de l'épine ischiatique à la face postérieure du pubis au niveau du ligament pubo-prostatique ;
- le fascia prostatique ou fascia pelvien viscéral doit être distingué de la capsule prostatique proprement dite ;
- le fascia (ou aponévrose) de Denonvilliers ou fascia recto-prostatique s'étend entre le rectum et la prostate. Il est souvent fusionné avec le fascia prostatique au centre de la face postérieure de la prostate. Il existe un débat sur la composante en deux feuillets, l'un antérieur, l'autre postérieur, ces deux feuillets enveloppant les vésicules séminales. Il semble que ce feuillet antérieur appartienne plus à la vessie, sous la forme d'un feuillet musculaire s'étendant du col vésical à la base de la prostate.

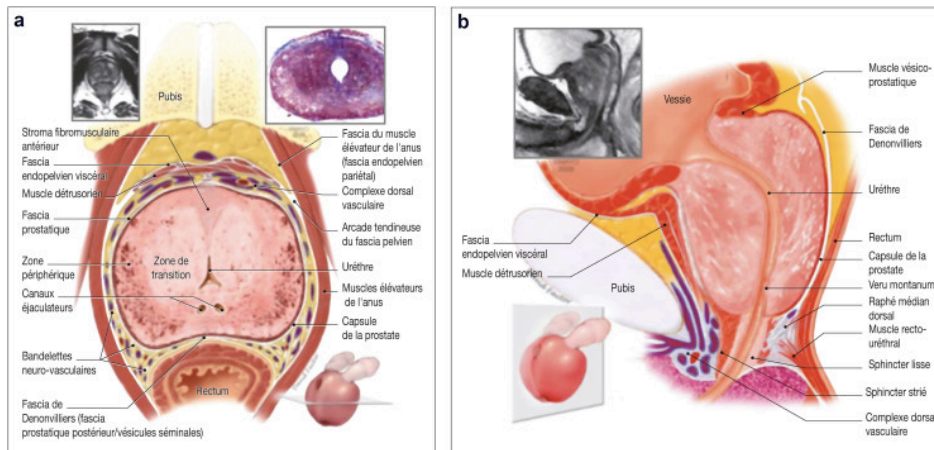


Image 3 : Anatomie chirurgicale de la prostate. D'après Walz et al. (13)

D'après la théorie des fascias, plusieurs types de dissection sont décrits :

- La dissection intrafasciale est une dissection en dedans du fascia prostatique, par une incision effectuée entre la capsule prostatique et le fascia endopelvien en antérolatéral et postéro-latéral à la prostate et antérieur au fascia de Denonvilliers ;
- La dissection interfasciale se fait entre le fascia prostatique en dedans et le fascia endopelvien en dehors. Théoriquement, elle devrait laisser le fascia endopelvien sur les muscles élévateurs de l'anus ;
- La dissection extrafasciale s'effectue en dehors du fascia endopelvien et en arrière du fascia de Denonvilliers. Les nerfs ne sont alors pas conservés.

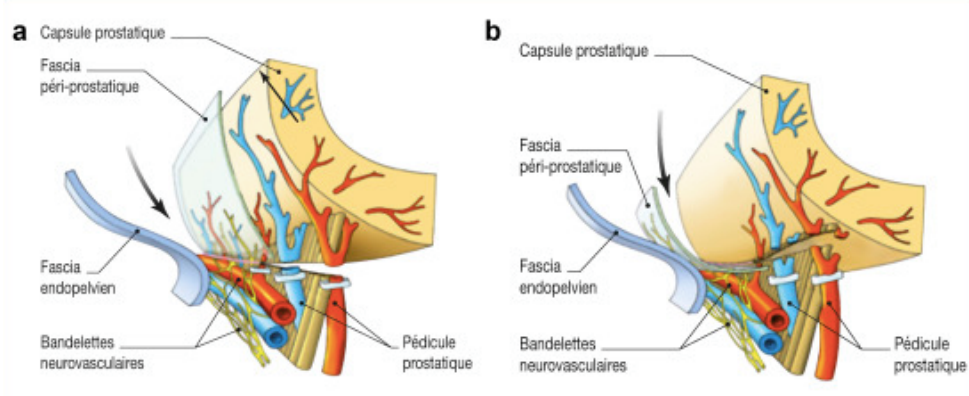


Image 4 : Préservation vasculo-nerveuse. D'après Stolzenburg et al. (14)

Le sphincter urinaire est constitué de deux types de fibres musculaires : une couche externe de fibres musculaires lisses disposées en fer à cheval (ou oméga inversé) s'étendant sur l'apex et la face antérieure de la prostate, d'épaisseur plus importante à sa partie antérieure et latérale qu'à sa partie postérieure, et une couche interne péri-urétrale (Image 5).

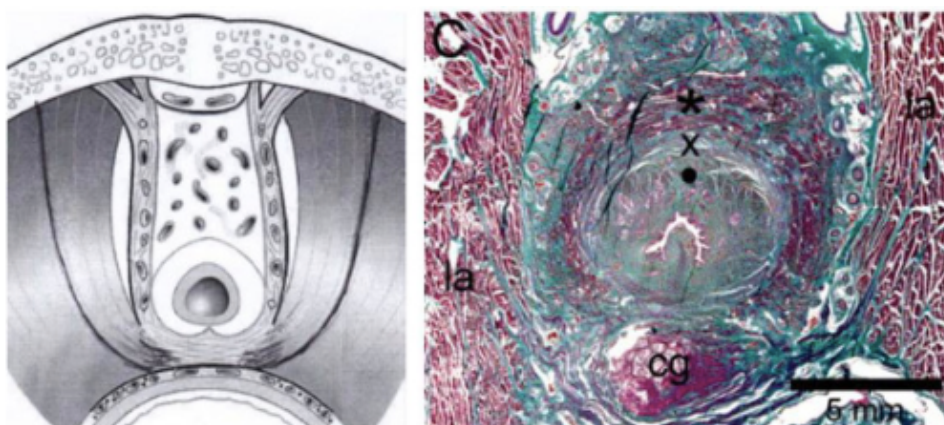


Image 5 : Anatomie descriptive de l'unité sphinctérienne. D'après Barré (15)

Coupe histologique d'embryon (à droite) : **la** : fascia pelvien latéral puis fibres antérieures du releveur ; **x** : fibres musculaires lisses du sphincter strié urétral ; ***** : fibres musculaires striées circulaires et longitudinales du sphincter strié ; **cg** : noyau musculaire recto-urétral (au-dessus du rectum).

En dehors des variations anatomiques de la glande prostatique, l'existence d'une hypertrophie bénigne de la prostate peut modifier l'apex de la prostate qui peut recouvrir le sphincter (Image 6).

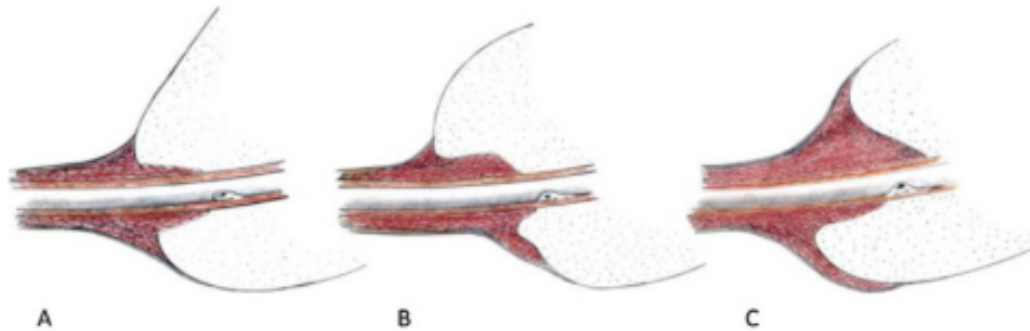


Image 6 : Variations anatomique de l'apex prostatique. D'après Schlomm et al. (16)

Initialement décrites en postéro-latéral, les fibres nerveuses issues du plexus hypogastrique inférieur ont une distribution plus complexe que celle décrite initialement par Walsh et existent également en latéral et sur la face antérieure de la prostate. Il existe différentes composantes cholinergiques, adrénérgiques et sensibles, reproduisant un hamac nerveux sur lequel repose la prostate avec un maillage antérieur que Menon a surnommé le voile d'Aphrodite, dont le rôle reste à définir. Enfin, il existe des terminaisons nerveuses issues de ce plexus qui innervent le sphincter urétral.

Une artère pudendale accessoire issue de l'artère obturatrice ou de l'artère vésicale inférieure est présente dans environ 25 % des cas. Elle peut cheminer sur la face antérolatérale de la prostate ou en dehors du fascia endopelvien et elle participe à la vascularisation du corps caverneux. Sa préservation doit être envisagée pour prévenir les risques de dysfonction érectile post-opératoire.

Cette anatomie complexe explique les difficultés chirurgicales imposées par la réalisation d'une prostatectomie totale. En effet, cette intervention chirurgicale n'est pas dénuée du risque d'effets indésirables et le défi repose sur l'équilibre entre le caractère carcinologique de l'exérèse et l'épargne des structures nécessaires au bon résultat fonctionnel.

Récemment des taux de 20% d'incontinence urinaire d'effort et de 75% de dysfonction érectile à un an d'une prostatectomie laparoscopique par voie robot-assistée ont été rapportés(17).

Différentes techniques chirurgicales se sont donc développées afin de limiter l'impact fonctionnel du traitement chirurgical du cancer de prostate, tout en tentant de garantir un contrôle carcinologique satisfaisant. Parmi ces techniques on peut citer la préservation des bandelettes neuro-vasculaires et du col vésical, et la dissection de l'apex prostatique permettant d'épargner le sphincter strié urétral.

La conséquence d'une technique chirurgicale de plus en plus conservatrice pourrait être l'augmentation du risque de présence de limites chirurgicales envahies, bien que cette notion soit débattue dans la littérature (18,19).

V. Anatomo-pathologie et limites chirurgicales

1. Prise en charge de la pièce de prostatectomie (20)

L'analyse anatomo-pathologique de la pièce de prostatectomie totale renseigne sur :

- Le grade : score de Gleason final/ groupe de grading ISUP
- Le stade : pTNM (tumeur localisée pT2, extension extra-prostatique pT3, envahissement du col vésical pT3a, des vésicules séminales pT3b)
- Les limites chirurgicales

Le transport de la pièce se fait à l'état frais (ne pas dépasser deux heures sans fixateur) ou fixée dans du formol.

Puis la pièce est orientée, et mesurée dans ses 3 dimensions : hauteur, largeur, diamètre antéro-postérieur. Les vésicules séminales et canaux déférents sont aussi mesurés (Image 7).

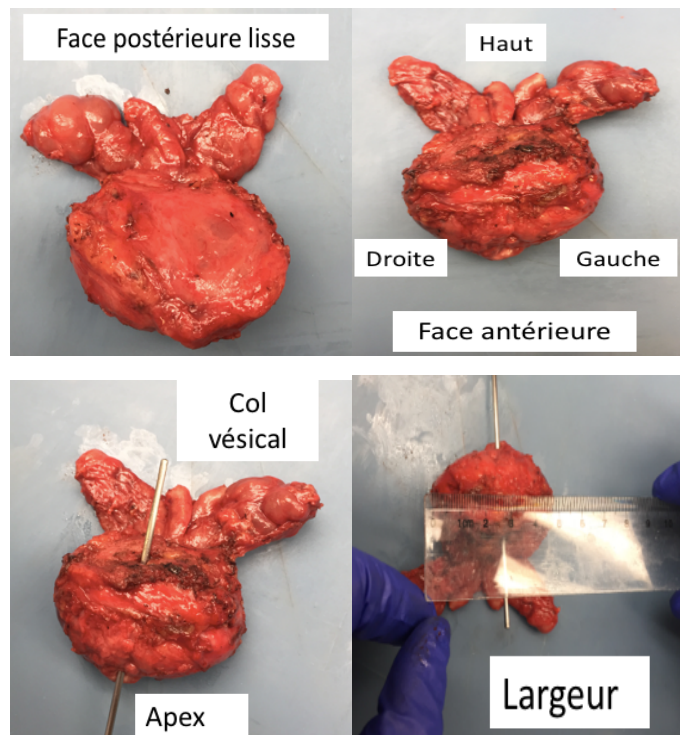


Image 7 : Orientation et mesure de la pièce. Photographies du Dr Ferlicot.

L'encrage de la pièce va permettre de repérer les limites chirurgicales. Une couleur différente est utilisée pour chaque lobe, facilitant l'orientation des lames (Image 8).

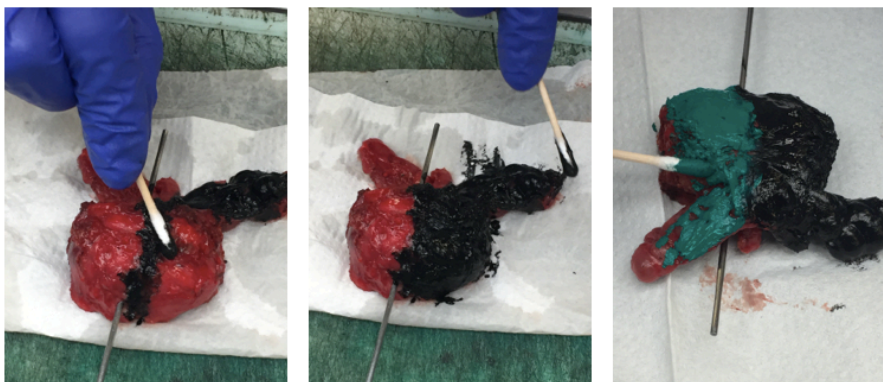


Image 8 : Encrage. Photographies du Dr Ferlicot

La pièce est pesée après séparation des vésicules séminales à leur base d'insertion.

Après fixation pendant 48 heures dans du formol la pièce est incluse en totalité. Afin d'examiner très précisément l'apex où les marges sont fréquentes, et la base prostatique, on réalise une conisation de l'apex et du col vésical qui seront ensuite coupées sagittalement. Des coupes de 3 mm d'épaisseur du corps prostatique sont ensuite réalisées (Images 9,10,11).

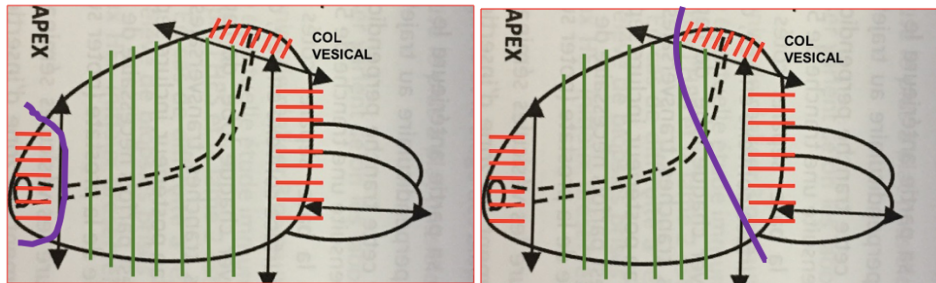


Image 9 : Conisation de l'apex et du col vésical.

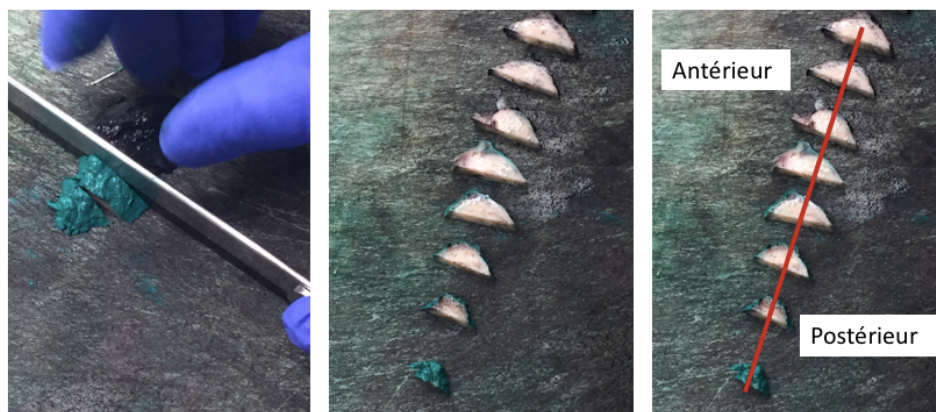


Image 10 : coupes sagittales de l'apex. Photographies du Dr Ferlicot

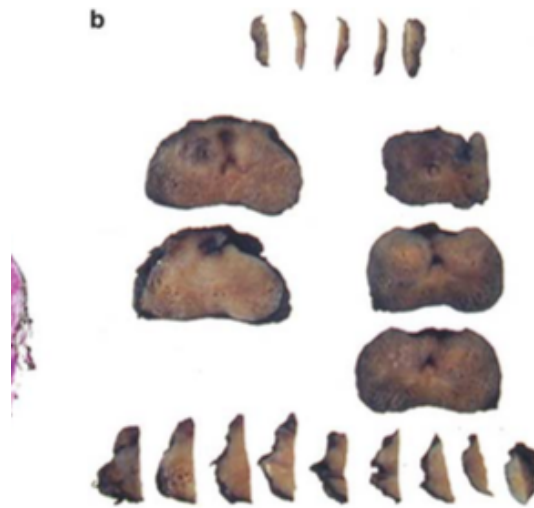


Image 11 : Coupes macroscopiques de la pièce de prostatectomie.

D'après la conférence de consensus de l'ISUP de 2011(21), la question de l'inclusion totale ou partielle du corps de la prostate n'a pas été tranchée. En effet, 60% des participants étaient favorables à l'inclusion en totalité, et 60% étaient favorables à l'inclusion partielle.

L'intérêt d'une inclusion partielle est la réduction des coûts et du temps technique, mais avec le risque d'omettre des foyers tumoraux. D'après le consensus, les deux approches sont acceptables et il est conseillé en cas d'inclusion partielle de suivre un protocole spécifique et de mentionner ce dernier dans le compte-rendu d'anatomo-pathologie.

2. Limites chirurgicales

D'après la conférence de consensus de l'ISUP de 2011, une limite chirurgicale envahie est définie par la présence de cellules tumorales arrivant directement au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée (22) (Image 12). La présence d'une limite chirurgicale envahie peut résulter d'une section au sein d'une tumeur à développement extra-prostatique, ou d'une incision de la capsule prostatique en cas de cancer localisé à la prostate (23) (incision intra-prostatique).

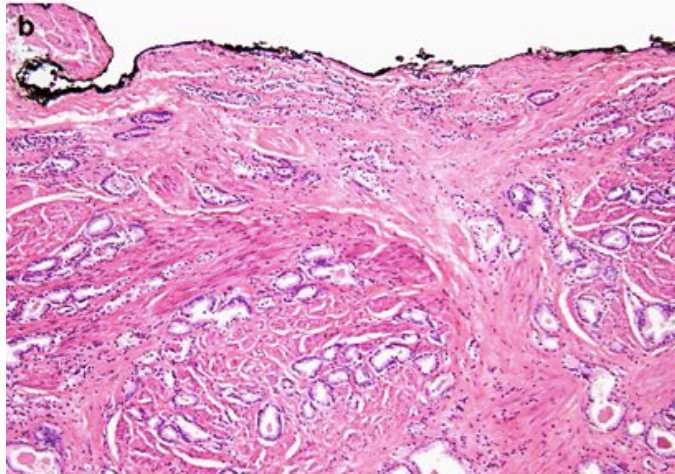


Image 12 : présence de cellules tumorales au contact de l'encre, correspondant à une limite chirurgicale envahie.

Les limites chirurgicales sont considérées comme non envahies si les cellules tumorales sont très proche de l'encre mais ne l'atteignent pas (Image 13).

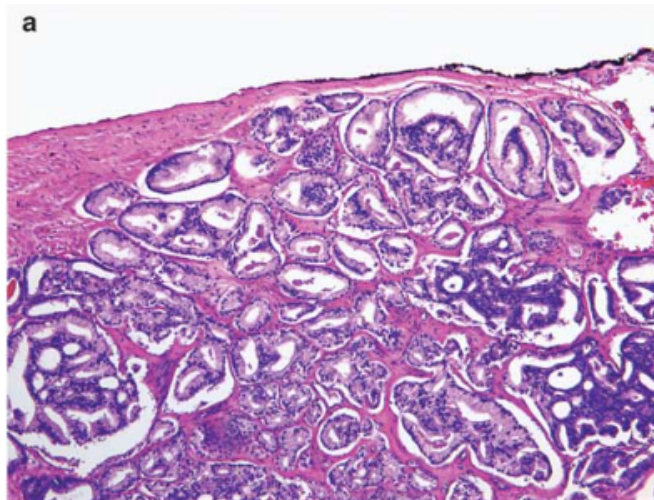


Image 13 : tumeur proche de la limite encrée, n'étant pas considérée comme une marge positive.

La localisation et la mesure linéaire des marges sont reportées dans le compte-rendu d'anatomopathologie. Il n'a pas été prouvé que le score de Gleason au niveau de la marge est corrélé au risque de récurrence biologique, par conséquent il n'est pas recommandé de reporter ce score.

VI. Objectifs de cette étude

Au sein des cancers de prostate de stade pathologique pT2, les taux de marges positives rapportés dans la littérature varient de 12 à 21,7% (24–28). Plusieurs études ont démontré que la présence de marges positives est un facteur de mauvais pronostic en terme de récurrence biologique après prostatectomie totale pour les cancers localisés (25–30) et pourrait impliquer l'utilisation de traitements complémentaires.

La situation de patients avec cancers de prostate opérés pT2 avec marges positives est fréquente en pratique clinique et a des implications importantes en termes de pronostic et de prise en charge.

Trois grands essais prospectifs randomisés ont démontré l'efficacité de l'utilisation d'une radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale pour les tumeurs pT3 et/ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique (31–33). Cependant la population spécifique des tumeurs pT2 marges positives a été moins étudiée.

Les recommandations des grandes sociétés d'urologie ne sont pas claires quant à la prise en charge de ces malades et les attitudes thérapeutiques varient selon les centres (34–36).

Des données supplémentaires sur l'évolution de ces patients avec cancers de prostate de stade pT2 avec marges positives sont donc nécessaires, afin d'apporter une aide au praticien pour la décision thérapeutique et l'information du patient.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact des marges chirurgicales positives sur la récurrence biologique chez des patients ayant eu une prostatectomie totale pour cancer de prostate pT2 et n'ayant pas reçu de traitement adjuvant à la prostatectomie et de déterminer les facteurs associés à la récurrence biologique en cas de marges positives.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs associés à la présence de marges positives et d'étudier l'évolution de la population de tumeurs pT2 avec marges positives après utilisation de radiothérapie de rattrapage.

PREMIERE PARTIE : METHODES

Entre janvier 1988 et janvier 2018, 2429 patients consécutifs ont été traités par prostatectomie totale pour un cancer de prostate de stade pathologique pT2N0M0 au sein du centre hospitalo-universitaire Henri Mondor à Créteil. Les différentes voies d'abord utilisées étaient les voies périnéale, rétro-pubienne, laparoscopique rétro ou trans-péritonéale, laparoscopique robot-assistée. Aucun patient n'a reçu de traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la prostatectomie. Les données de ces patients ont été analysées à partir d'une base de données tenue prospectivement.

Les pièces de prostatectomie totale ont été analysées par différents praticiens au sein du service d'anatomo-pathologie du même hôpital selon le protocole de Stanford.

Une marge chirurgicale positive était définie en accord avec l'International Society of Urological Pathology (21) par l'existence de cellules tumorales arrivant au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée.

La longueur des marges correspondait à la mesure linéaire de celles-ci. En cas de marges multiples, la longueur des marges était égale à la somme de toutes les marges.

La récurrence biologique après prostatectomie totale était définie par un taux de PSA $>0,2$ ng/ml sur deux prélèvements consécutifs.

La récurrence biologique après radiothérapie était définie par un PSA égal au nadir de PSA après radiothérapie + 2ng/ml.

Des analyses univariées utilisant les tests de Chi² et de Student ont été utilisées pour rechercher les facteurs associés à la présence de marge positives, les facteurs de progression biologique après prostatectomie en cas de limites chirurgicales envahies, et les facteurs associés à la récurrence biologique après radiothérapie de rattrapage en cas de marges positives.

Le logiciel Stat View a été utilisé pour la réalisation des statistiques.

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS

I. Patients ayant un cancer de prostate de stade pT2

1. Caractéristiques de la population et taux de limites chirurgicales envahies

Les données de 2429 patients opérés par prostatectomie totale entre 1988 et 2018 pour cancer de prostate de stade pT2N0M0 ont été analysés. L'âge moyen des patients était de 62,9 ans et le PSA moyen était de 8,2ng/ml. Le suivi post-opératoire médian était de 116 mois (0,8 - 365,8 mois).

Parmi les 2429 patients, 420 (17,3%) avaient des marges positives.

Les données cliniques, biologiques et histologiques de la population totale et selon la positivité des marges chirurgicales sont regroupées en données préopératoires (tableau I), anatomo-pathologiques (tableau II).

Tableau I Caractéristiques préopératoires des patients.

	Population totale N = 2429	Marges négatives N = 2009	Marges positives N = 420	p
Age (années)	62,9 (36,7-81,7)	62,8 (36,7-81,7)	63 (44,2-79,6)	0,60
BMI	26,3 (12,5-47,3)	26,3 (12,5-44,8)	26,7 (15,9-47,3)	0,077
PSA pré-opératoire (ng/mL)	8,2 (0,1-92)	8,2 (0,1-92)	8,6 (1,4-88)	0,24
Stade clinique				NS
T1ab	55 (2,3)	50 (4,1)	5 (1,2)	
T1c	1941 (79,9)	1602 (79,7)	338 (80,5)	
T2a	354 (14,6)	290 (14,4)	64 (15,2)	
T2b	28 (1,2)	25 (1,2)	3 (0,7)	
T2c	45 (1,9)	35 (1,7)	10 (2,4)	
T3a	6 (0,2)	6 (0,3)	0	
Score de d'Amico				NS
Faible	1298 (53,4)	1076 (53,6)	222 (52,9)	
Intermédiaire	926 (38,1)	763 (38)	163 (38,8)	
Elevé	250 (8,4)	170 (8,5)	35 (8,3)	
Score de Gleason des biopsies				0,40
≤6	1641 (67,6)	1358 (67,6)	282 (67,2)	
7	697 (28,7)	570 (28,4)	127(30,2)	
8-9-10	91 (3,7)	81 (4)	11 (2,9)	
Longueur des Biopsies, mm		214,9	221	0,51
Nombre de biopsies positives		3,3	4	<0,0001
Longueur de tumeur sur les biopsies, mm		12,3	15,8	0,0067
Pourcentage de tumeur sur les biopsies		6,9	8,8	0,0097

Les données sont exprimées en n (%) ou moyenne (extrêmes)

Tableau II. Données histologiques de la pièce opératoire

	Population totale N = 2429	Marges négatives N = 2009	Marges positives N = 420	p
Stade pathologique pièce				NS
pT2a	369 (15,2)	339 (16,9)	30 (7,1)	
pT2b	119 (4,9)	108 (5,4)	12 (2,9)	
pT2c	1937 (79,7)	1562 (77,7)	378 (90,0)	
Poids de la pièce opératoire (g)	53,1 (10 -210)	54,2 (10-210)	47,8 (12-168)	<0,0001
Score de Gleason de la pièce opératoire		6,6	6,8	<0,0001
≤6	911 (37,5)	817 (40,7)	94 (22,4)	
7	1425 (58,7)	1112 (55,4)	313 (74,5)	
8-9-10	93 (3,8)	80 (3,9)	13 (3,1)	
Longueur marges (mm)				-
moyenne			4,59	
médiane			3,0	
étendue			0,5-31,0	
Préservation des bandelettes neuro-vasculaires				0,37
Non	439	368 (83,8)	71 (16,2)	
Oui	1842	1508 (81,9)	334 (18,1)	
				0,38
Unilatérale	276	219 (79,3)	57 (20,7)	
Bilatérale	1566	1289 (82,3)	277 (17,7)	

Les données sont exprimées en n (%) ou moyenne (extrêmes)

2. Facteurs associés à la présence de limites chirurgicales envahies

Le volume tumoral élevé - nombre de biopsies positives ($p < 0,0001$), longueur de tumeur sur les biopsies ($P = 0,0067$) et pourcentage de tumeur sur les biopsies ($p = 0,0097$) - ainsi que le faible poids prostatique ($p < 0,0001$) et le score de Gleason de la pièce ($p < 0,0001$) étaient statistiquement associés à la présence de marges positives.

II. Récidive biologique après prostatectomie pour cancer de stade pT2, et selon la positivité des marges chirurgicales

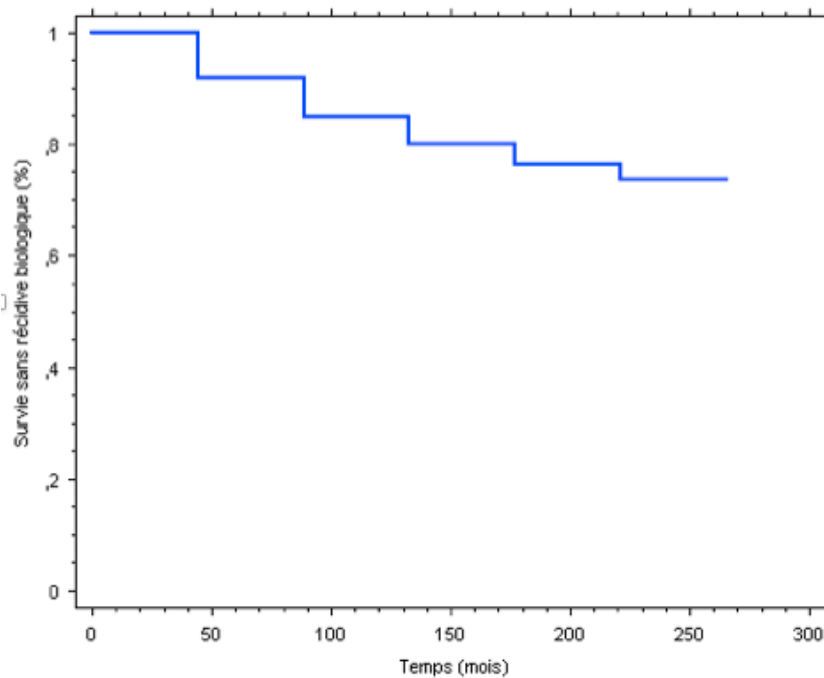
1. Population totale

213 patients sur les 2429 (8,77%) ont présenté une récurrence biologique.

La courbe de survie sans récurrence de la population totale des patients avec cancers de prostate pT2 est présentée dans la figure 1.

La survie sans récurrence était de 94% à 3 ans, 90,1% à 5 ans et 83% à 10 ans.

Figure 1. Courbe de survie sans progression biologique des patients opérées de cancer de prostate pT2



2. Récidive biologique selon le statut des limites chirurgicales

Sur les 420 patients ayant des limites chirurgicales envahies, 76 (18%) ont présenté une récurrence biologique.

Sur les 2009 patients ayant des limites saines, 137 (6,8%) ont présenté une récurrence biologique ($p < 0,0001$) (Tableau III).

Tableau III. Suivi post-opératoire des patients

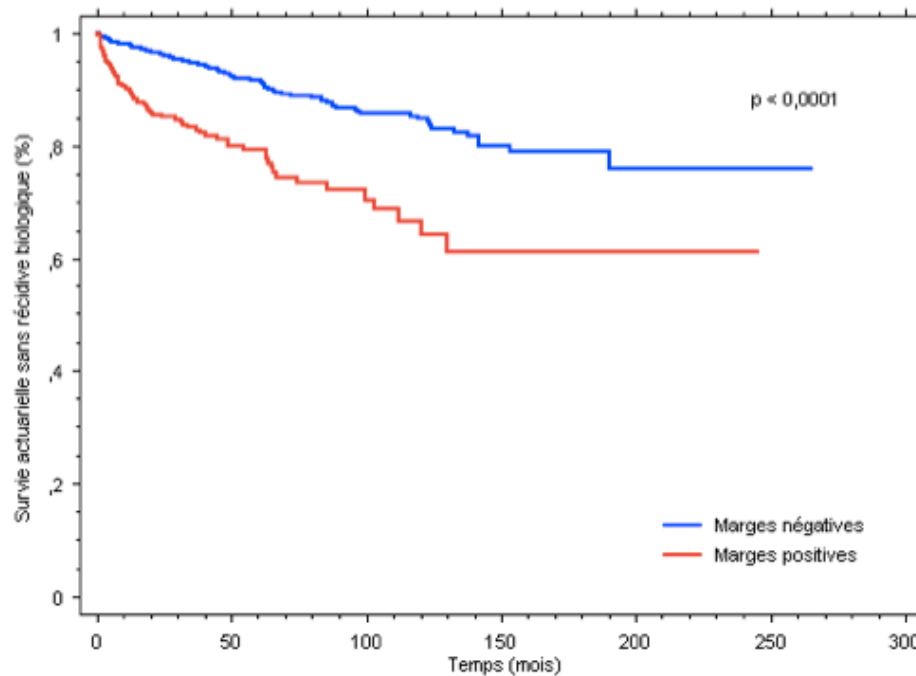
	Population totale N = 2429	Marges négatives N = 2009	Marges positives N = 420	p
Récurrence biologique				<0,0001
Oui	213 (8,8)	137 (6,8)	76 (18,1)	
Non	2216 (91,2)	1872 (93,2)	344 (81,9)	
Traitement complémentaire				<0,0001
Oui	144 (7)	84 (4,9)	60 (16,5)	
Non	1917 (93)	1613(95,1)	304 (83,5)	
Type de traitement complémentaire				NS
Radiothérapie	122 (84,7)	68 (81)	53 (88,3)	
Traitement hormonal	17 (11,8)	14 (16,7)	7 (11,7)	
Autres Traitements	5 (3,5)	2 (2,3)	0	

Les données sont exprimées en n (%)

La survie sans progression biologique était significativement plus faible dans le groupe marges positives que dans le groupe marges négatives ($p > 0,0001$) (Figure 2).

Elle était de 83,3% à 3 ans, 79,4% à 5 ans et 66,6% à 10 ans dans le groupe marges positives et de 96% à 3 ans, 92,3% à 5 ans et 84% à 10 ans dans le groupe marges négatives.

Figure 2. Courbes de survie sans récidive des patients opérés de cancer de prostate pT2 selon le statut des limites chirurgicales



III. Facteurs associés à la récidive biologique en cas de limites chirurgicales envahies

Au sein de la population ayant des marges positives, les paramètres significativement associés à la récidive biologique étaient le PSA préopératoire ($p=0,0467$), le score de Gleason sur les biopsies ($p<0,0001$) ainsi que la longueur des marges positives ($p=0,009$) (Tableau IV).

Dans le groupe marges positives, le risque de récurrence biologique était significativement plus élevé pour une longueur de marges supérieure à 4,59 mm ($p=0,009$) et pour une longueur de marges supérieure à 3 mm ($p=0,004$).

La survie sans progression biologique des patients avec marges positives était de 71,1% à 3 ans, 70,4% à 5 ans et 53,8% à 10 ans pour une longueur de marges supérieure à 4,59mm alors qu'elle était de 91,5% à 3 ans, 87,3% à 5 ans et 78,3% à 10 ans pour une longueur de marges inférieure à 4,59 ($p=0,0038$) (Figure 3)

Le volume tumoral sur les biopsies pré-opératoires (pourcentage de tumeur sur les biopsies, longueur de tumeur sur les biopsies) n'était pas significativement associé à la récurrence biologique. Il est à noter cependant que le pourcentage de tumeur sur les biopsies était à la limite de la significativité ($p=0,054$)

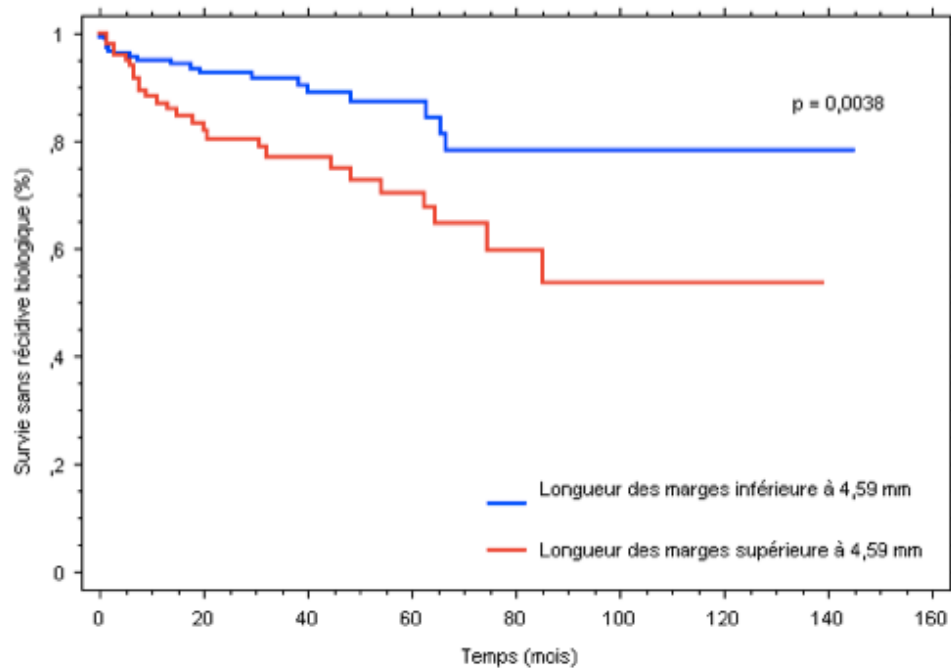
La localisation et le caractère unique ou multiple des marges positives n'étaient pas associés au risque de récurrence biologique.

Tableau IV. Critères associés à la récurrence biologique dans la population des cancers pT2R1.

	Absence de récurrence biologique N = 344	Récurrence biologique N = 76	p
Age (années)	63,1	62,7	0,5113
BMI	26,7	26,3	0,4082
PSA pré-opératoire	8,26	9,87	0,0465
Stade clinique			NS
T1ab	4 (1,6)	1 (1,3)	
T1c	276 (80,2)	62 (81,6)	
T2a	52 (15,1)	12 (15,8)	
T2b	3 (0,9)	0	
T2c	9 (2,6)	1 (1,3)	
Score de d'Amico			0,02
Faible	185 (53,8)	37 (48,7)	
Intermédiaire	135 (39,2)	28 (36,8)	
Elevé	24 (7)	11 (14,5)	
Score de Gleason des biopsies			<0,0001
≤ 6	232 (67,4)	50 (65,8)	
7	104 (30,2)	23 (30,3)	
8-9-10	8 (2,3)	3 (3,9)	
Nombre de biopsies effectuées moyenne	15,6	15,0	0,44
Nombre de biopsies positives	4,1	3,9	0,76
Longueur des biopsies (mm)	227,7	193,6	0,41
Longueur de tumeur sur les biopsies (mm)	14,9	19,2	0,20
Pourcentage de tumeur sur les biopsies	8,0	11,8	0,054
Poids pièce opératoire (g)	48,3	45,3	0,270
Score de Gleason de la pièce opératoire			0,72
≤ 6	75 (21,8)	19 (25)	
7	259 (75,3)	54 (71,1)	
8-9-10	10 (2,9)	3 (3,9)	
Stade anatomo-pathologique			0,94
pT2ab	33 (9,6)	8 (10,5)	
pT2a			
pT2b			
pT2c	311 (90,4)	67 (88,2)	
N+	0	1 (1,3)	

Les données sont exprimées en n, n (%) ou moyennes.

Figure 3. Courbes de survie sans progression biologique chez les patients opérés de cancer de prostate pT2R1 selon la longueur des marges chirurgicales



IV. Traitement de rattrapage et récidive biologique après radiothérapie en cas de limites chirurgicales envahies

1. Traitement de rattrapage

Sur les 76 patients avec marges positives ayant progressé biologiquement, 60 ont reçu un traitement complémentaire à la prostatectomie, dont 53 (70%) une radiothérapie et 7 un traitement hormonal (permanent ou intermittent ou pulpectomie).

Sur les 137 patients avec marges négatives ayant récidivé biologiquement après prostatectomie, 68 (49%) ont été traités par radiothérapie de rattrapage.

Il n'y avait pas de différence significative dans l'utilisation de la radiothérapie comme traitement de rattrapage entre les groupes marges positives et marges négatives ($p=0,06$).

La présence ou l'absence de marges positives n'influençait pas le choix du traitement de rattrapage.

2. Récidive biologique après radiothérapie de rattrapage

Parmi les 76 patients pT2R1 ayant récidivé, 53 ont été traités par radiothérapie de rattrapage. Sur ces 53 patients, 9 ont présenté une nouvelle progression biologique. Les caractéristiques de ces 9 patients sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques des patients avec cancer pT2R1 ayant récidivé après radiothérapie de rattrapage

	PSA pré-opératoire (ng/ml)	D'Amico	Préservation bandelettes	Poids prostate (g)	Gleason pièce	Stade pTNM	Longueur marges (mm)	Nombre marges	Traitement après radiothérapie	Cause décès
Patient 1	5,1	Faible	Bilatérale	55	6	pT2c		Unique	Radiothérapie	Vivant
Patient 2	8,9	Élevé	Bilatérale	40	8	pT2c	2	Multiple	Radiothérapie	Vivant
Patient 3	6,3	Faible	Bilatérale	18	7	pT2b	1	Multiple	Hormonothérapie	Cancer de prostate
Patient 4	3,4	Faible	Inconnue	58	7	pT2c	1	Unique	Hormonothérapie	Vivant
Patient 5	4,9	Faible	Unilatérale	30	6	pT2c		Unique	Hormonothérapie	Vivant
Patient 6	11	Intermédiaire	Inconnue	100	7	pT2c		Multiple	Hormonothérapie	Vivant
Patient 7	16	Intermédiaire	Bilatérale	82	7	pT2c	3	Multiple	Hormonothérapie	Vivant
Patient 8	21	Élevé	Bilatérale	30	7	pT2c		Unique	Hormonothérapie	Vivant
Patient 9	6	Faible	Bilatérale	40	7	pT2c		Multiple	Hormonothérapie	Embolie pulmonaire (contexte métastatique)

Dans le groupe marges positives, le taux de récidive biologique après radiothérapie de rattrapage était de 17%.

De même dans le groupe marges négatives, sur les 68 patients ayant eu une radiothérapie de rattrapage, 12 (17%) ont à nouveau progressé (p=NS)

Parmi les critères préopératoires et histologiques de la pièce opératoire étudiés, aucun n'était significativement associé à la récidive biologique après radiothérapie dans le groupe des patients avec marges positives (Tableau VI).

Tableau VI. Critères associés à la progression biologique après radiothérapie pour la population de cancers pT2R1 ayant eu une radiothérapie de rattrapage.

	Absence de progression biologique N = 44	Progression biologique N = 9	P
Age (années)	62,7	62,7	0,99
BMI	26,4	26,4	0,99
PSA préopératoire, ng/ml	9,9	9,2	0,78
Score de Gleason des biopsies	6,3	6,4	0,57
Nombre de biopsies positives	4,2	2,4	0,11
Longueur des biopsies, mm	197,3	195,2	0,96
Longueur de tumeur sur les biopsies, mm	17,4	12,5	0,62
Pourcentage de tumeur sur les biopsies	11	13,7	0,75
Poids pièce opératoire (g)	44	50,3	0,41
Score de Gleason de la pièce opératoire	6,6	6,9	0,56
Stade anatomo-pathologique, n			NS
pT2ab	5	0	
pT2a	2	0	
pT2b	3	1	
pT2c	39	8	
Longueur des marges positives, mm	6,1	1,7	0,088

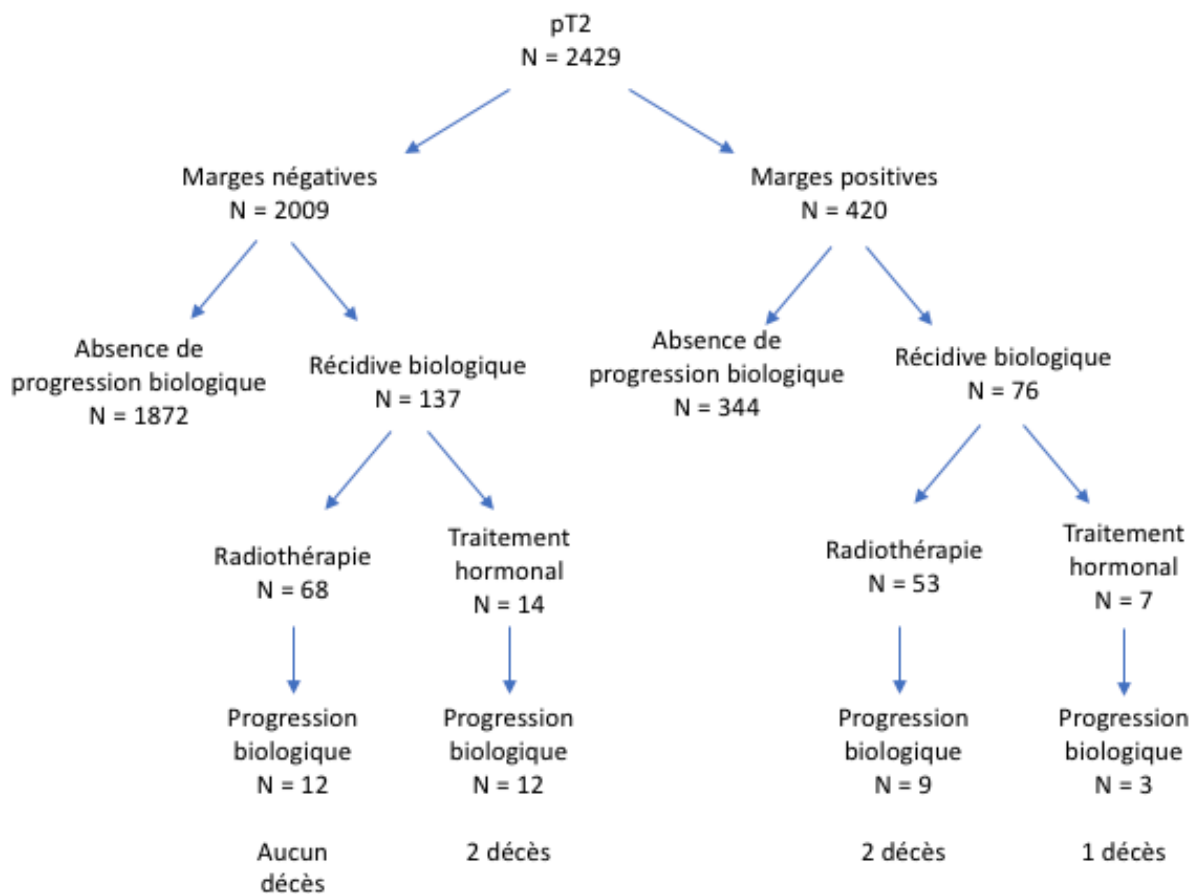
Les données sont exprimées en moyennes, sauf le stade anatomo-pathologique exprimé en nombre de patients.

V. Evolution globale de la cohorte

1. Evolution globale

La Figure 4 représente l'évolution de l'ensemble de notre cohorte de 2429 patients.

Figure 4 : Evolution des patients opérés de cancers de prostate pT2



2. Décès

Lors de l'analyse, il y avait deux décès dans le groupe de patients ayant des marges négatives et trois décès dans le groupe marges positives (Tableau VII).

Tableau VII : Caractéristiques des patients ayant récidivé après prostatectomie et étant décédés.

	PSA pré-opératoire (ng/ml)	D'Amico	Préservation bandelettes	Poids prostate (g)	Score de Gleason pièce	Stade pTNM	Marges	Progression après prostatectomie	Type de traitement complémentaire à la prostatectomie	Cause du décès
Patient 1	16	Intermédiaire	Inconnue	57	7	pT2c	Négatives	Oui	Aucun	Cancer du poumon
Patient 2	4,3	Élevé	Inconnue	50	7	pT2c	Négatives	Oui	Hormonothérapie, puis radiothérapie, puis chimiothérapie	Cancer de prostate
Patient 3	7,4	Élevé	non	58	9	pT2c	Négatives	Oui	Hormonothérapie, puis chimiothérapie	Cancer de prostate
Patient 4	6,28	Faible	Bilatérale	18	7	pT2b	Positives	Oui	Radiothérapie, puis hormonothérapie, puis chimiothérapie	Cancer de prostate
Patient 5	15	Intermédiaire	Bilatérale	44	9	pT2c	Positives	Oui	Radiothérapie, puis hormonothérapie	Embolie pulmonaire (contexte métastatique)
Patient 6	10	Élevé	Inconnue	50	9	pT2c	Positives	Oui	Hormonothérapie, puis chimiothérapie	Cancer de prostate

Dans le groupe marges positives, l'un des patients est décédé par embolie pulmonaire dans un contexte métastatique, et l'autre du fait du cancer.

Le patient décédé de cancer de prostate avait 72 ans lors de l'intervention chirurgicale ayant été réalisée par voie périnéale sans préservation des bandelettes. Au diagnostic, il avait un PSA de 15ng/ml, et un cancer de stade clinique T1c et de risque intermédiaire selon d'Amico. La pièce de prostatectomie était de stade pT2c et de score de Gleason 9. Le patient avait reçu une hormonothérapie devant une progression biologique après radiothérapie de rattrapage.

Le patient décédé d'embolie pulmonaire avait 68 ans lors de l'intervention réalisée par voie laparoscopique extra-péritonéale avec préservation bilatérale des bandelettes neuro-vasculaires. Au diagnostic, il avait un PSA de 6,28 ng/ml et un cancer de stade clinique T1c, et de risque faible selon d'Amico. La pièce opératoire était de stade pT2b, et de score de Gleason 7. Le patient avait aussi reçu une hormonothérapie après radiothérapie. Il est décédé dans un contexte métastatique.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I. Validité interne de l'étude

1. Points forts

Nous présentons dans cette étude une série de 2429 patients consécutifs opérés par prostatectomie totale d'un cancer de prostate de stade pT2.

Aucun patient n'a reçu de traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la prostatectomie, reflétant l'histoire naturelle de la maladie.

Les données analysées ont été recueillies de manière prospective au sein d'une base de données tenue dans notre centre depuis plusieurs années.

2. Points faibles

Notre étude présente plusieurs limitations.

Il s'agit d'une étude menée dans un centre expert dans la prise en charge du cancer de prostate, nos résultats pourraient ne pas être applicables à d'autres centres moins spécialisés. Cependant, notre taux de marges positives était comparable à ceux déjà publiés.

Les pièces de prostatectomie ont été analysées par différents pathologistes en respectant un même protocole, ce qui n'a pas permis de limiter au maximum la variabilité inter-observateur. Cependant, cette situation pourrait avoir l'avantage de mieux refléter la pratique quotidienne.

3. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal choisi était la survenue d'une récurrence biologique. Nous n'avons pas évalué la survie sans métastase, ni la survie spécifique ou globale des patients qui pourraient représenter des événements plus significatifs cliniquement.

L'évolution des patients ayant un cancer de stade pT2 est globalement favorable, et l'apparition de métastases ou de décès en lien avec le cancer reste un événement rare sur une longue période de

suiwi. Des études récentes n'ont pas mis en évidence de lien entre la présence de marges positives et un risque accru de mortalité spécifique (24,37).

Le critère de jugement récidive biologique a été largement étudié dans la littérature, et sa pertinence clinique repose sur le fait qu'elle peut déterminer l'instauration d'un traitement complémentaire parfois lourd et qu'elle peut être particulièrement anxiogène pour le malade qui va la subir en tant que récidive de sa maladie cancéreuse.

II. Validité externe de l'étude

1. Taux de limites chirurgicales envahies au sein des cancers pT2

Dans notre série, le taux de marges positives des cancers de stade pT2 était de 17,3%. Ce taux est comparables à ceux décrits dans d'autres études variant de 12 à 21,7% (24–28). Stephenson et al. rapportaient un taux de 16% de marges positives dans le groupe des cancers pT2, dans leur étude multicentrique portant sur 11521 patients (24).

2. Facteurs associés à la présence de limites chirurgicales envahies

Dans notre étude, les facteurs associés aux marges positives des cancers pT2 étaient le faible poids prostatique ainsi que le nombre de biopsies positives, la longueur et le pourcentage de tumeur sur les biopsies, trois éléments reflétant un volume tumoral élevé et le score de Gleason de la pièce, reflétant une tumeur plus agressive, et donc à potentiel évolutif plus élevé.

Ces résultats sont comparables avec ceux de Chapin et al. qui retrouvent une association entre les marges positives des cancers pT2 et le faible poids prostatique ainsi que le haut volume prostatique sur pièce opératoire (25).

L'association d'un faible volume prostatique avec la présence de marges positives peut s'expliquer par le fait qu'une petite prostate peut être plus difficile à disséquer chirurgicalement, et que sur une petite prostate une tumeur de faible volume occupera un pourcentage plus important de la glande.

D'autres auteurs ont trouvé une association entre marges positives et score de Gleason sur les biopsies et sur la pièce de prostatectomie (26) ou le PSA et la préservation nerveuse unilatérale (38). Dans cette dernière étude de Roder et al., la préservation nerveuse bilatérale n'augmentait pas le risque de marges positives ce qui s'expliquait par le fait que les patients bénéficiant d'une préservation

bilatérale étaient strictement sélectionnés et présentaient des cancers moins agressifs et de plus petit volume.

Un PSA plus élevé reflète quant à lui une tumeur plus agressive ou de volume plus important et donc un risque potentiellement accru de marges positives du fait du plus haut volume tumoral.

3. Taux de récurrence biologique et survie sans récurrence biologique

L'évolution des patients opérés de cancers de stade pT2 est globalement favorable. Au terme de notre étude seulement 8,77% de ces patients ont présenté une récurrence biologique.

Dans d'autres études, il a été rapporté des taux de RB de 1,2 à 18,4% (30,39). Notre chiffre moins élevé pourrait s'expliquer par le fait que nos inclusions vont jusqu'à 2018, par conséquent certains patients ont eu un suivi assez court.

Dans notre série, la survie sans récurrence biologique à 5 ans des patients pT2 quel que soit le statut des limites chirurgicales était de 79,4%. Les taux de survie sans récurrence biologique des patients pT2 rapportés par Rosas Navas et al. et Roder et al. étaient de 78,1% et 88,6% à 5 ans respectivement. (27,38)

En prenant en compte le statut des limites chirurgicales, nous avons montré que la survie sans récurrence biologique était significativement moins élevée en cas de marges positives.

En effet à 5 ans elle était de 79,4% en cas de marges positives et de 92,3% en cas de marges négatives. Ces chiffres sont comparables à ceux de Chapin et al. Et Roder et al. qui étaient évalués respectivement à 5 ans à 70 et 81,1% en cas de marges positives et à 90 et 91,1% en cas de marges négatives.

Des tels résultats reflètent le caractère assez peu agressif des tumeurs de stade pT2, avec une évolutivité limitée même en cas de limites chirurgicales envahies.

4. Facteurs associés à la récurrence biologique des cancers pT2R1

Dans la population spécifique des patients avec cancers pT2R1, les facteurs significativement associés à la récurrence biologique étaient le score de Gleason sur les biopsies, le PSA pré-opératoire et la longueur des marges, en particulier en cas de longueur de marges > 3mm.

Le pourcentage de tumeur sur les biopsies était à la limite de la significativité ($p=0,054$).

Ces données sont en partie concordantes avec celles préalablement publiées.

Pour Meyer et al., le haut volume tumoral était associé à un risque accru de récurrence biologique en cas de cancer pT2R1 (30).

Dans l'analyse univariée de Karl et al., le volume tumoral, le score de Gleason au niveau des marges et le taux de PSA pré-opératoire étaient associés à la RB. Dans l'analyse multivariée, seulement le PSA demeurait un critère significatif (40).

Pour Chapin et al. le risque de RB augmentait en présence de marges >1mm(25) ; pour Cao c'était le cas en cas de marges > 3mm (41).

D'autres études portant sur des cancers de stades pT2 et pT3 ont trouvé d'autres facteurs associés à la RB tels que le PSA pré-opératoire et le stade pathologique de la pièce opératoire (26), le score de Gleason de la pièce (27), le volume tumoral et la longueur des marges (42).

5. Taux de récurrence biologique chez les patients avec cancers pT2R1 ayant reçu une radiothérapie de rattrapage

L'un des objectifs de notre étude était d'évaluer l'évolution des patients opérés de cancer de prostate pT2R1 ayant reçu une radiothérapie de rattrapage pour récurrence biologique.

Parmi les 76 patients ayant récidivé, 53 ont été traités par radiothérapie. Parmi eux, 9 (16,98%) ont à nouveau récidivé. Deux d'entre eux sont décédés, l'un par embolie pulmonaire dans un contexte métastatique, l'autre du fait du cancer.

Aucun des facteurs étudiés n'était significativement associé à la récurrence biologique après radiothérapie de rattrapage.

Le faible taux de récurrence chez les patients pT2R1 ayant eu une radiothérapie de rattrapage pour récurrence biologique pourrait refléter le fait que la plupart de récurrences après prostatectomie pour cancer de stade pT2 était des récurrences locales, qui avaient été traitées efficacement par la radiothérapie de rattrapage.

Dans l'étude de Stish et al. portant sur des cancers pT2 et pT3, les taux de récurrence biologique après SRT étaient de 41 et 57% à 5 et 10 ans chez les patients avec cancers pT2 quel que soit le statut des marges (43). Dans son analyse multivariée de l'ensemble de la population (pT2 et pT3) le statut des marges n'influait pas la récurrence biologique après radiothérapie de rattrapage. Les facteurs associés à un risque accru de récurrence biologique étaient le stade tumoral, le score de Gleason et le taux de PSA après radiothérapie, alors qu'une irradiation de 68GY ou plus et une déprivation androgénique associée étaient des facteurs protecteurs.

Stephenson et al. ont étudié 1603 patients dans 17 centres nord-américains ayant reçu une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie (44). 866 patients ont présenté une récurrence biologique après radiothérapie de rattrapage. La survie sans progression biologique à 6 ans post-radiothérapie était de 32%. Elle était de 48% si le PSA était $\leq 0,5$ ng/ml lors de l'instauration de la radiothérapie contre 40%, 28%, et 18% pour des taux de PSA de 0,51 à 1,0, 1,01 à 1,5 et >1,5ng/ml. Les données

significativement associées à la récurrence biologique après radiothérapie de rattrapage ont été utilisées pour la conception d'un nomogramme pour prédire la probabilité de récurrence à 6 ans. Ces données étaient le PSA pré-radiothérapie le score de Gleason sur pièce opératoire, le PSADT, le statut des limites chirurgicales, une déprivation androgénique avant ou pendant la radiothérapie et l'envahissement ganglionnaire.

Boticella et al. ont étudié 168 patients ayant eu une radiothérapie de rattrapage de 64 à 75Gy pour récurrence biologique après prostatectomie totale entre 2003 et 2011 (45). Le taux de récurrence biologique à 5 ans était de 36% tous stades confondus. En analyse multivariée le seul facteur associé à la récurrence biologique après radiothérapie était le PSA post radiothérapie.

L'absence de facteur influençant la récurrence biologique dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que nous avons étudié la population très spécifique des cancers pT2R1 avec un nombre limité d'événements. Par ailleurs nous n'avons pas étudié l'association entre le taux de PSA avant ou immédiatement après radiothérapie et la récurrence biologique après radiothérapie alors que ces facteurs ressortent dans les études sus-citées.

III. Problématiques liées à la définition de la limite chirurgicale envahie

1. Définition

Une limite chirurgicale envahie est définie par la présence de cellules tumorales arrivant directement au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée (21). La présence de limites chirurgicales envahies remettrait en cause le caractère carcinologique satisfaisant de la chirurgie dans la mesure où elle correspondrait à des cellules tumorales laissées en place sur le site opératoire. Cette définition soulève des problématiques à la fois chirurgicales et anatomo-pathologiques.

2. Chirurgie

D'un point de vue chirurgical, la présence d'une limite envahie peut résulter d'une section au sein d'une tumeur à développement extra-prostatique, ou d'une incision de la capsule prostatique en présence d'un cancer localisé à la prostate (23).

Le défi présenté par la prostatectomie totale est de réaliser une exérèse complète, carcinologique, de la glande prostatique, tout en respectant les structures voisines (sphincter strié,

bandelettes neuro-vasculaires, rectum, col vésical). De cet équilibre parfois difficile à atteindre peuvent découler la présence de limites chirurgicales envahies.

La présence d'incisions de la capsule lors des manipulations per-opératoires de la prostate peuvent aussi faire conclure faussement à la présence de marges positives (Image 14).

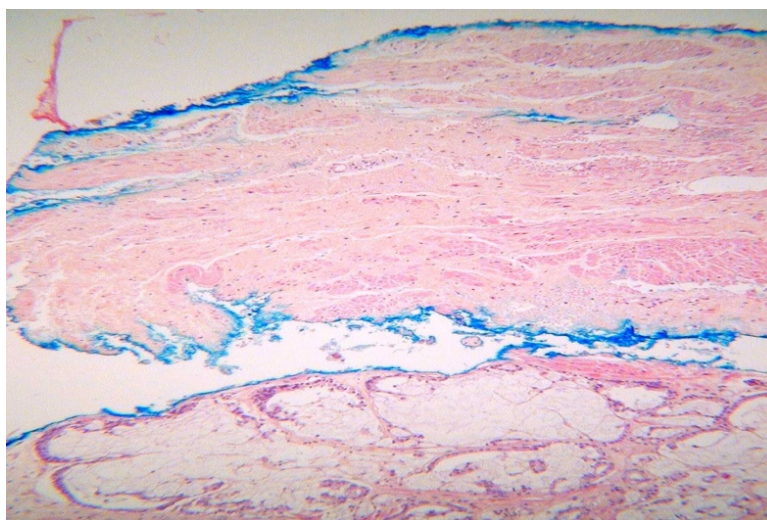


Image 14. Fausse marge positive : incision intra prostatique

3. Histologie

Du point de vue anatomo-pathologique, l'analyse des limites de la pièce opératoire peut être rendue difficile. C'est le cas en présence d'artéfacts d'écrasement ou de fibrose péri-prostatique ainsi qu'en situation apicale ou antérieure où les limites de la glande sont imprécises (22). Par ailleurs, on ne dispose pas de l'analyse directe des tissus laissés en place, il n'est donc pas possible de connaître la taille de la tumeur laissée en place.

IV. Radiothérapie complémentaire à la prostatectomie

1. Radiothérapie adjuvante

Trois grands essais ont étudié l'effet d'une radiothérapie adjuvante immédiate après prostatectomie totale avant tout chez des patients ayant des tumeurs de stade pT3.

L'essai ARO 96-02/AUO AP 09/95 comparait l'utilisation d'une radiothérapie adjuvante de 60Gy par rapport à une surveillance chez 388 patients (32). A 10 ans, la survie sans progression biologique était plus élevée dans le groupe radiothérapie adjuvante avec un effet plus marqué en cas de marges positives.

L'essai du SWOG 8794 a comparé une radiothérapie adjuvante de 60 à 64Gy par rapport à une surveillance et a mis en évidence une amélioration de la survie sans métastase et de la survie globale dans le groupe radiothérapie avec un suivi médian de 10ans (31).

L'essai EORTC 22911 incluait des patients opérés de cancers de stades pT2N0R1 et pT3N0R0-R1(33). Il comparait l'utilisation d'une radiothérapie adjuvante de 60Gy à une surveillance post-opératoire chez 1005 patients. A 5 ans la survie sans progression biologique et clinique était améliorée chez les patients ayant eu une radiothérapie adjuvante. A 10 ans, la survie sans progression biologique était améliorée dans le groupe radiothérapie adjuvante mais le bénéfice en terme de survie sans progression clinique n'était pas maintenu. L'analyse en sous-groupes a montré une amélioration de la survie sans progression clinique uniquement en cas de marges positives. De même dans cette analyse, la survie sans progression biologique n'était améliorée qu'en cas d'âge < 70 ans.

2. Recommandations des sociétés d'urologie

Malgré les arguments apportés par les articles précédemment décrits, les attitudes thérapeutiques face à des patients opérés de cancers de prostate de stade avec marges chirurgicales positives, en particulier de stade pT2 varient selon les centres et les praticiens, et les sociétés d'urologie n'ont pas réussi à proposer des recommandations claires sur ce sujet.

En effet, si l'AFU souligne l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante pour les cancers de stade pT3 ou pTxR1, elle concède que « la place de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie différée à la récurrence biologique reste à préciser » (36).

De même, l'EAU propose soit une radiothérapie adjuvante immédiate après récupération de la continence, soit une surveillance clinique et biologique suivie d'une radiothérapie de rattrapage avant

que le PSA ne dépasse 0,5ng/ml pour les patients présentant des facteurs de risque de récurrence biologique, dont la présence de marges positives (35).

Enfin, l'AUA a publié en 2013 des recommandations spécifiques sur l'usage de la radiothérapie adjuvante ou de rattrapage après prostatectomie totale pour les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic, incluant les marges positives. D'après ces recommandations, « il n'est pas possible d'après la littérature disponible de répondre à la question de la supériorité de la radiothérapie adjuvante sur la radiothérapie de rattrapage » (34).

Pour les stades pT2R1, aucune recommandation spécifique n'a été émise.

3. Rationnel de l'utilisation d'une radiothérapie de rattrapage

En cas de récurrence biologique après prostatectomie totale, le traitement le plus fréquemment utilisé est la radiothérapie (33).

Notre étude a montré que la survie sans progression biologique des patients opérés de cancers pT2R1 était de 66,6% à 10 ans. L'utilisation systématique d'une radiothérapie adjuvante chez ces patients représenterait donc un risque de sur-traitement et d'effets indésirables pour ces 66,6% de patients qui n'auraient jamais progressé.

En effet, des taux d'effets indésirables tardifs tous grades confondus s'élevant à 70,8% chez des patients traités par radiothérapie adjuvante avec un taux d'effets indésirables tardifs sévères (grade ≥ 3) de 5,3% ont été rapportés (33).

La mise en évidence de critères associés à un risque plus élevé de récurrence biologique des cancers pT2R1 pourrait permettre de sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus de cette radiothérapie adjuvante. Cependant il existerait toujours un risque de sur-traitement des patients qui n'auraient jamais récidivé.

La surveillance clinico-biologique des patients ayant un cancer pT2R1 avec instauration d'une radiothérapie de rattrapage en cas de progression biologique paraît donc être une solution adaptée. Cette conduite appliquée à notre série a permis de mettre en évidence une bonne évolution des patients, avec seulement 9 nouvelles récurrences après radiothérapie de rattrapage sur les 53 patients pT2R1 traités par radiothérapie de rattrapage. Il y avait au moment de l'étude 2 décès chez les patients pT2R0 et 3 décès chez les patients pT2R1 qui avaient récidivé après prostatectomie et qui ont bénéficié d'au moins un traitement de rattrapage.

4. Études à venir

Les résultats de trois essais à venir pourraient apporter de nouveaux arguments permettant de trancher entre l'utilisation d'une radiothérapie de rattrapage ou adjuvante. Ces études concernent avant tout les pT3.

L'essai AFU-GETUG 17 mené en France est un essai multicentrique de phase 3 randomisé comparant 2 stratégies thérapeutiques après prostatectomie pour des cancers de stades pT3a, pT3b (ou pT4 par atteinte du col vésical) et R1, associant une hormonothérapie courte par un analogue de la LH-RH à une radiothérapie adjuvante, administrée immédiatement ou différée à la rechute biochimique.

L'essai RADICALS mené au Canada, au Danemark, au Royaume Uni et en Irlande porte sur 3000 patients opérés de cancer de prostate et présentant au moins un des critères suivants : pT3 ou pT4, score de Gleason 7 -10 ; PSA préopératoire ≥ 10 ng/ml ; marges positives. Les patients sont randomisés pour recevoir une radiothérapie de rattrapage ou adjuvante. Les patients irradiés (en adjuvant ou rattrapages) sont ensuite randomisés en 3 bras : pas d'hormonothérapie concomitante, hormonothérapie de six mois, hormonothérapie de deux ans. L'objectif de l'étude est de déterminer si la radiothérapie de rattrapage est équivalente à la radiothérapie adjuvante.

L'essai RAVES, mené en Australie et Nouvelle Zélande compare radiothérapie adjuvante et de rattrapage en cas de marges positives ou de tumeur avec extension extra-capsulaire en terme de récurrence biologique et de qualité de vie.

CONCLUSION

La présence de marges positives chez des patients opérés d'un cancer de prostate de stade pT2 est un facteur de mauvais pronostic en terme de récurrence biologique. Cependant, seul un nombre restreint des patients avec cancer pT2R1 présentera une récurrence biologique. L'utilisation d'une radiothérapie adjuvante systématique sur ces patients représente un risque non négligeable de sur-traitement, avec le risque d'effets indésirables inhérents à l'irradiation.

Dans l'attente des résultats d'essais prospectifs randomisés comparant radiothérapie adjuvante et de rattrapage, et au vu des résultats de l'étude de notre cohorte de patients avec cancer de prostate pT2, nous pouvons penser que la surveillance post-opératoire avec radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique est une attitude valable.

Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. march 2015;136(5):E359-386.
2. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. october 2015;137(7):1749-57.
3. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, april 2018
4. 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 september 1998;280(11):969-74.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. february 2016;40(2):244-52.
6. 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 july 2012;367(3):203-13.
7. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol*. november 2013;190(5):1742-9.
8. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol*. october 2015;68(4):600-8.
9. Grubb RL, Kibel AS. High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. may 2010;20(3):204-10.
10. Bill-Axelsson 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 march 2014;370(10):932-42.
11. Salomon L, Rozet F, Soulié M. La chirurgie du cancer de la prostate : principes techniques et

complications péri-opératoires. *Progrès en Urologie*. november 2015;25(15):966-98.

12. Cornu J-N, Terrasa J-B, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. Evolution of the landscape of surgical management of prostate cancer in France: the case of radical prostatectomy. *Eur Urol*. october 2012;62(4):735-6.

13. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *European Urology*. 1 february 2010;57(2):179-92.

14. Stolzenburg J-U, Schwalenberg T, Horn L-C, Neuhaus J, Constantinides C, Liatsikos EN. Anatomical Landmarks of Radical Prostatectomy. *European Urology*. 1 mars 2007;51(3):629-39.

15. Barré C. Open Radical Retropubic Prostatectomy. *European Urology*. 1 juill 2007;52(1):71-80.

16. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, et al. Full Functional-Length Urethral Sphincter Preservation During Radical Prostatectomy. *European Urology*. 1 août 2011;60(2):320-9.

17. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216-25.

18. Bastide C, Soulié M, Davin J-L, Rossi D. [Surgical margins after radical prostatectomy: technical aspects and prognostic value]. *Prog Urol*. avr 2007;17(2):182-8.

19. Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, et al. [Prostate cancer surgical margin: review by the CCAFU (Oncology Committee of the French Association of Urology)]. *Prog Urol*. mai 2014;24(6):334-45.

20. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International society of urological pathology consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. *Adv Anat Pathol*. juill 2011;18(4):301-5.

21. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Modern Pathology*. janv 2011;24(1):6-15.

22. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern Pathology*. janv 2011;24(1):48-57.

23. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer*. 1 mars 1998;82(5):902-8.

24. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, Klein EA, Kattan MW, Wood DP, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol.* avr 2014;65(4):675-80.
25. Chapin BF, Nguyen JN, Achim MF, Navai N, Williams SB, Prokhorova IN, et al. Positive margin length and highest Gleason grade of tumor at the margin predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* juin 2018;21(2):221-7.
26. Oh JJ, Hong SK, Byun S-S, Choe G, Lee SE. Prognostic significance of positive surgical margins after radical prostatectomy among pT2 and pT3a prostate cancer. *Urol Oncol.* juill 2013;31(5):595-600.
27. Rosas-Nava JE, Herranz-Amo F, Paños-Fagundo EV, Lledó-García E, Verdú-Tartajo F, Hernández-Fernández C. [Value of positive resection margins in patients with pT2 prostate cancer. Implications for adjuvant treatment]. *Actas Urol Esp.* mai 2011;35(5):272-6.
28. Damani A, Van Hemelrijck M, Wulaningsih W, Crawley D, Cahill D. Are you now a good surgeon? T2 positive margin status as a quality outcome measure following radical prostatectomy. *World J Urol.* janv 2017;35(1):35-43.
29. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, Extent and Number of Positive Surgical Margins Do Not Improve Accuracy of Predicting Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology.* 1 oct 2009;182(4):1357-63.
30. Meyer CP, Hansen J, Boehm K, Tilki D, Abdollah F, Trinh Q-D, et al. Tumor volume improves the long-term prediction of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer with positive surgical margins. *World Journal of Urology.* févr 2017;35(2):199-206.
31. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* mars 2009;181(3):956-62.
32. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol.* août 2014;66(2):243-50.
33. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 8 déc 2012;380(9858):2018-27.
34. Thompson IM, Valicenti R, Albertsen PC, Goldenberg SL, Hahn CA, Klein EA, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy : ASTRO/AUA guideline. 2013;45. www.auanet.org.

35. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., Bourke L., Cornford P., De Santis M., et al. [European Association of Urology guidelines on prostate cancer] www.uroweb.org
36. 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. *Progrès en Urologie*. nov 2016;27:S95-143.
37. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol*. mars 2010;183(3):1003-9.
38. Røder MA, Thomsen FB, Berg KD, Christensen IBJ, Brasso K, Vainer B, et al. Risk of biochemical recurrence and positive surgical margins in patients with pT2 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Surg Oncol*. févr 2014;109(2):132-8.
39. Caso JR, Tsivian M, Mouraviev V, Polascik TJ, Moul JW. Pathological T2 sub-divisions as a prognostic factor in the biochemical recurrence of prostate cancer. *BJU Int*. déc 2010;106(11):1623-7.
40. Karl A, Buchner A, Tymptner C, Kirchner T, Ganswindt U, Belka C, et al. The natural course of pT2 prostate cancer with positive surgical margin: predicting biochemical recurrence. *World J Urol*. juill 2015;33(7):973-9.
41. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*. juin 2011;77(6):1409-14.
42. Pettenati C, Neuzillet Y, Radulescu C, Hervé J-M, Molinié V, Lebret T. Positive surgical margins after radical prostatectomy: What should we care about? *World Journal of Urology*. déc 2015;33(12):1973-8.
43. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *JCO*. 2 nov 2016;34(32):3864-71.
44. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2035-41.
45. Botticella A, Guarneri A, Levra NG, Munoz F, Filippi AR, Rondi N, et al. Biochemical and clinical outcomes after high-dose salvage radiotherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. juill 2014;140(7):1111-6.

Titre : Marges chirurgicales et progression biologique après prostatectomie totale pour tumeur de stage pT2

Résumé : **Introduction :** La prise en charge des patients opérés de cancer de prostate (CP) localisé avec marges chirurgicales positives (MCP) ne fait pas l'objet de recommandations précises. L'objectif principal était d'évaluer l'impact des MCP sur la récurrence biologique (RB) et de déterminer les facteurs associés à la RB. L'objectif secondaire était d'étudier la RB après radiothérapie de rattrapage (RTR) en cas de MCP. **Méthode :** Une analyse de 2429 patients opérés de CP de stade pT2 entre 1988 et 2018 a été réalisée. Aucun patient n'a reçu de traitement adjuvant ou néoadjuvant. La RB était définie par deux PSA consécutifs $> 0,2\text{ng/ml}$. La survie sans récurrence biologique (SSRB) a été calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Des analyses univariées ont été utilisées pour déterminer les facteurs associés à la RB. **Résultats :** Avec un suivi médian de 116 mois, 420 patients avaient des MCP (17,3%). La SSRB en cas de MCP à 3, 5 et 10 ans était respectivement de 83,3%, 79,4% et 66,6%, de 96%, 92,3% et 84% à 3,5 et 10 ans dans le groupe marges négatives ($p > 0,0001$). La RB était associée au taux de PSA, au score de Gleason des biopsies et à la longueur des MCP. Sur 76 patients ayant récidivé, 53 ont eu une RTR et 9 (16,98%) ont présenté une RB. **Conclusion :** La présence de MCP chez des patients opérés d'un CP de stade pT2 est un facteur de mauvais pronostic. Néanmoins, seul un nombre restreint de patient avec cancer pT2R1 présentera une récurrence biologique. L'utilisation d'une radiothérapie adjuvante représente un risque de sur-traitement, avec le risque d'effets indésirables inhérents à l'irradiation et ne semble pas recommandée.

Mots clés : Cancer de prostate, marges chirurgicales, récurrence, PSA, prostatectomie, radiothérapie, rattrapage, urologie

Title : Positive surgical margins and biochemical recurrence after radical prostatectomy for pT2 stage cancer

Abstract : **Introduction:** Recommendations are unclear about the management of patients operated for pT2 prostate cancer (PC) with positive surgical margins (PSM). The primary objective of this study was to evaluate the impact of PSM on biological recurrence (BR) and to determine the factors associated with BR in case of PSM. The secondary objective was to study BR after salvage radiotherapy (SRT) in case of PSM. **Method:** Analysis of 2429 patients operated for pT2 PC between 1988 and 2018 was performed. No patient received adjuvant or neoadjuvant therapy. RB was defined by two consecutive $\text{PSA} > 0.2\text{ng/ml}$. Biochemical recurrence-free survival (BRFS) was calculated using Kaplan-Meier method. Univariate analyzes were used to determine factors associated with BR. **Results:** MCP rate was 17.3%, median follow-up was 116 months. BRFS at 3, 5, and 10 years was 83.3%, 79.4%, and 66.6% in case of PSM, respectively. It was 96%, 92.3% and 84% at 3,5 and 10 years in the negative margins group ($p > 0.0001$). Parameters associated with RB were PSA level, Gleason score of preoperative biopsies, and length of MCP. Of the 53 patients treated with SRT, 9 (16.98%) presented a new RB. **Conclusion:** MCP in pT2 CP is associated with poor prognosis in terms of BR. Only a small number of pT2R1 cancer will present biological recurrence. The use of systematic adjuvant radiotherapy in these patients therefore represents a risk of overtreatment, with the risk of adverse effects inherent to irradiation and does not seem recommended.

Keywords : Prostate cancer, surgical margins, recurrence, PSA, prostatectomy, radiotherapy, salvage, urology

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06