



**HAL**  
open science

# Surdiagnostic du cancer de la prostate en transplantation d'organes solides : leçon des trente dernières années

Thibaut Waeckel

► **To cite this version:**

Thibaut Waeckel. Surdiagnostic du cancer de la prostate en transplantation d'organes solides : leçon des trente dernières années. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02942313

**HAL Id: dumas-02942313**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02942313>**

Submitted on 17 Sep 2020

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le **3 juillet 2020**

Par

**M WAECKEL Thibaut**

Né le 25 décembre 1993 à Chatenay Malabry (92)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Surdiagnostic du cancer de la prostate en transplantation  
d'organes solides : leçon des trente dernières années.**

**Président :** **Monsieur le Professeur *Xavier TILLOU***

Membres : Monsieur le Professeur *Arnaud ALVES*  
Monsieur le Professeur *Thierry LOBEDDEZ*  
Madame le Professeur *Florence JOLY*  
Monsieur le Docteur *Khelifa AIT SAID*

**Directeur de thèse :** ***Pr Xavier TILLOU***

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>AIDE Nicolas</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
M.	<b>AOUBA Achille</b>	Médecine interne
M.	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>BÉNATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	<b>BENOIST Guillaume</b>	Gynécologie - Obstétrique
M.	<b>BERGER Ludovic</b>	Chirurgie vasculaire
M.	<b>BERGOT Emmanuel</b>	Pneumologie
M.	<b>BIBEAU Frédéric</b>	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>BROUARD Jacques</b>	Pédiatrie
M.	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
Mme	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, Embryologie
Mme	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
M.	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
M.	<b>DAO Manh Thôn</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
M.	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie
M.	<b>DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DENISE Pierre</b>	Physiologie
Mme	<b>DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
M.	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale

Mme	<b>ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
M.	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
Mme	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
M.	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
M.	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
M.	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
Mme	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	<b>HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
M.	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
Mme	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	<b>HANOUZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
Mme	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
M.	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
M.	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
Mme	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
M.	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
M.	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
M.	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
M.	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
M.	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
M.	<b>MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
M.	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
M.	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
M.	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et techniques de communication
M.	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
Mme	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
M.	<b>QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie
Mme	<b>RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
M.	<b>RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
M.	<b>REPESSE Yohann</b>	Hématologie

M.	<b>REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
M.	<b>ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
M.	<b>ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
Mme	<b>THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
M.	<b>TILLOU Xavier</b>	Urologie
M.	<b>TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
M.	<b>TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
Mme	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
M.	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
Mme	<b>VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
M.	<b>VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

M.	<b>DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
Mme	<b>DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
M.	<b>GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
M.	<b>LE BAS François</b>	Médecine Générale
M.	<b>SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

#### **PRCE**

Mme	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
-----	----------------------	---------

#### **PROFESSEURS EMERITES**

M.	<b>HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
Mme	<b>KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	<b>LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	<b>LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
M.	<b>VIADER Fausto</b>	Neurologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	<b>ALEXANDRE Joachim</b>	Pharmacologie clinique
Mme	<b>BENHAÏM Annie</b>	Biologie cellulaire
M.	<b>BESNARD Stéphane</b>	Physiologie
Mme	<b>BONHOMME Julie</b>	Parasitologie et mycologie
M.	<b>BOUVIER Nicolas</b>	Néphrologie

M.	<b>COULBAULT Laurent</b>	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	<b>CREVEUIL Christian</b>	Biostatistiques, info. médicale et techniques de communication
M.	<b>DE BOYSSON Hubert</b>	Médecine interne
Mme	<b>DINA Julia</b>	Bactériologie - Virologie
Mme	<b>DUPONT Claire</b>	Pédiatrie
M.	<b>ÉTARD Olivier</b>	Physiologie
M.	<b>GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
M.	<b>GRUCHY Nicolas</b>	Génétique
M.	<b>GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
M.	<b>HITIER Martin</b>	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	<b>ISNARD Christophe</b>	Bactériologie Virologie
M.	<b>JUSTET Aurélien</b>	Pneumologie
Mme	<b>KRIEGER Sophie</b>	Pharmacie
M.	<b>LEGALLOIS Damien</b>	Cardiologie
Mme	<b>LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	<b>LEVALLET Guénaëlle</b>	Cytologie et Histologie
M.	<b>MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
M.	<b>SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
M.	<b>TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
M.	<b>VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	<b>ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
M.	<b>COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
Mme	<b>NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
M.	<b>PITHON Anni</b>	Médecine générale
M.	<b>SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
Mme	<b>SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

Mme	<b>DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	<b>DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
Mme	<b>LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

À Monsieur le Professeur Xavier TILLOU

À Monsieur le Professeur Arnaud ALVES

À Monsieur le Professeur Thierry LOBEDDEZ

À Madame le Professeur Florence JOLY

A Monsieur le Docteur Khelifa AIT SAID

C'est un honneur de vous avoir en tant que membres de mon jury de thèse

## **Remerciements**

Merci à toi lecteur de prendre le temps de lire ce travail. Celui-ci est le fruit de nombreuses heures, litres de café, nuits courtes et d'heures passées devant l'ordinateur. Tout ceci n'aurait pu être réalisé sans l'aide d'un grand nombre de personnes que je souhaite remercier ici.

**Au Professeur Xavier TILLOU**, qui en plus d'être mon directeur de jury et de thèse, est surtout un maître inspirant. Tu m'as permis de m'intégrer parfaitement dans le service, m'a fait confiance et me pousse vers l'avant. J'espère poursuivre mon chemin dans la Force grâce à ton enseignement, ta sagesse et ta patience. Un grand merci à Sylvie pour sa relecture soignée.

**Au Docteur Khelifa AIT SAID**, chef inspirant qui m'a permis de me dépasser. Ton dynamisme, tes challenges et ta confiance me permettent de me surpasser et de me pousser vers l'avant.

**Au Docteur Grégoire LEON** et à ses mails nocturnes. Je suis passé de l'externe parisien à l'interne caennais grâce à ta rigueur et ta réflexion. Il me faut évidemment mentionner ton style inégalable. Je te souhaite pleins de belles choses dans ta nouvelle vie auprès de ta merveille de fils. Nos nuits au bloc DATU resteront, entre autres, inoubliables. A bientôt.

**A mes chefs d'urologie** et leur confiance qui nous permettent d'apprendre et de progresser chaque jour.

**Au service d'urologie du CHU de Caen.** Vous avez su m'intégrer et m'aider à surpasser toutes les embûches. Votre aide est indispensable et tellement précieuse. Merci.

**A l'équipe du bloc opératoire Ouest, Sud & DATU.** Votre aide est précieuse malgré des conditions pas toujours aisées. Nous ne pouvons pas opérer sans vous.

**Au service de chirurgie digestive de St Lo** et tout particulièrement au Dr PETIOT, Dr CHAUTARD & Dr LOGE. Merci de m'avoir appris les fondements de la chirurgie digestive dans une si bonne ambiance !

**Au service de chirurgie vasculaire de St Lo** et au Dr KORSO. Vous avez su m'incorporer et me former au fondement de la vasculaire.

**Au Pr GLORION** et au service de chirurgie orthopédique de Necker pour m'avoir fait découvrir la chirurgie d'une si belle façon.



**Au Docteur Océane BRUNET** pour ta confiance et ces 5 années de chirurgie. Ce fut sans doute le début de tout.

**A Michele TISSERON** : ma maman de bloc. Tu m'as appris à vivre dans un bloc opératoire avec le sourire, la bonne humeur et un zest de folie.

**A Julie.** Tu es la preuve qu'il faut aller au bout du monde pour s'apercevoir de choses évidentes. Ton courage et ta ténacité mêlés à ton humour sont une source d'énergie. Ton enthousiasme est un moteur. Tu es une vraie super héroïne : Meuh !

**A mes copains amiénois : Marine & PH.** Comme quoi il faut savoir prendre des bières après les cours du soir pour être, à terme, pleinement épanoui. Des Gobelins à N.Y en passant par les sommets alpins et le maquis corse, nos aventures ne font que commencer.

**A mes amis parisien de fac & de BU : Clément, Eloise, Maxime, Maité, Camille, Maxime, Marianne, JD.** On en aura bu du café (et mangé du flanc !) pour en arriver là ! C'est toujours un immense plaisir de vous revoir.

**A mes amis chirurgiens : Steph & Nawel.** L'aurait on crut après avoir déneigé le mauvais Scénic que nous en arriverions la ... ! D'ailleurs connais tu cette histoire ô toi lecteur ?

**A mes co-internes et amis** : Amandine, Louis, Julie, Capucine, Geoffrey, Julie, Marie, Agathe, Estelle, Baptiste et tous les autres. Bières, rires, gardes tout est si agréable à vos côtés.

**A mes co-internes d'urologie et amis:** Nico, Marie, Caro, Abdel, Paul, Lisa et Romain des frères / sœurs d'armes sans faille.

**Aux Arts Martiaux Robinsonnais et ses judokas.** Tout particulièrement **Christophe et Florian.** Vous m'avez enseigné le dépassement de soi, le gout de l'effort et de la compétition. Plus qu'un sport : une école de la vie.

**A ma famille.** Quelle belle famille... Je souhaite du plus profond de mon cœur que nous puissions rester unis ainsi. Nos rassemblements sont toujours source d'énergie et de bonheur.

**A ma grand-mère Mamie G** : la matriarche. Tu nous as tant inculqué...

**A ma 3<sup>ème</sup> grand-mère Danielle** et ses multiples bacs. Les vacances étaient sources de cultures scientifiques, visites culturelles et physique – chimie ! Quelle chance nous avons eu !

**A ma tante & mon oncle : Sylvie & Jean Pierre** pour l'accueil lors des concours. La Tour en Jarez fut en havre de paix, un cocon hors du temps et du stress parisien.

**A ma cousine Clotilde** : une locomotive lors des préparations aux concours. Je n'aurais pas eu cette réussite sans ta rigueur et ton dynamisme. Quel dommage que tu sois passé du côté obscur du champ opératoire ;) . Il ne faudrait pas oublier **Guillaume** et son soutien associé à son calme durant l'externat. Merci d'avoir eu la patience de nous emmener courir sans nous ridiculiser : anima sana in corpore sano.

**A ma cousine Catherine** le modèle chirurgical familial. Cela SEMBLAIT facile en observant ton parcours.

**Sans oublier ma cousine Cloé** en plein enfer qu'est la PACES. Qu'importe l'issue tu as de très belles choses à réaliser.

**A mes petits frères : Benoit & Matthieu.** Nous nous sommes toujours challenger de façon tacite il me semble : jeux vidéo (évidemment !), études, sport, etc... Vos beaux parcours me poussent chaque jour à me dépasser.

**A mon Papa**, une force de la nature. De l'apprentissage du vélo à la course à pied en passant par les travaux au Plessis dans les années 2000 et les debriefs au bord des tatamis : tu m'as appris à être courageux. Quel chemin parcouru depuis notre discussion sur le télésiège de la Case du Bœuf ! J'espère être aussi formidable que toi.

**A ma Maman**, ma douce maman... Cette réussite est en quelque sorte la tienne. Tu as su nous pousser à exploiter nos potentiels. Ne t'oublie pas et prends soins de toi <3

**Pas merci au COVID-19** pour avoir bien perturbé les préparatifs de ce jour unique. Malgré les mesures barrières, nous sommes restés ensemble et unis : c'est cela le plus important.  
**Merci à tous.**

**A mes grands-parents** : Paulette & Charles. Vous avez été le début de tout. Je vous imagine très fiers. Je vous aime à jamais et pour toujours.

Show must go on !

## **Abréviations**

ABM : Agence de Biomédecine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CP : Cancer de la Prostate

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

IS : Immunosuppresseur

HT : Hormonothérapie

OMS : Organisme Mondial de la Santé

TCa : Transplanté Cardiaque

THe : Transplanté Hépatique

TOS : Transplantés d'Organes Solides

TRe : Transplanté Rénal

PR : Prostatectomie Radicale

RR : Risque Relatif

SA : Surveillance Active.

SIR : index d'incidence standardisé

SMR : index de mortalité standardisé

## **Tableaux et Figures**

A noter que les Figures de l'article sont incluses en tant que *Table*.

<u>Figure 1</u> : Equipes de greffes autorisées au 31 Décembre 2018 .....	2
<u>Figure 2</u> : Evolution du nombre de patients avec une IRT traitée par dialyse ou greffe entre 2012 et 2017 selon le rapport REIN 2017 [3].....	3
<u>Figure 3</u> : Survie selon Kaplan Meir en fonction du type de remplacement rénal à 10 ans selon Medin [15] .....	4
<u>Figure 4</u> : Répartition des indications de transplantation hépatique en France en 2015. selon Houssel-Debry [17] .....	4
<u>Figure 5</u> : Etiologie des cirrhoses entraînant une transplantation hépatique en France en 2015 selon Houssel-Debry [17] .....	5
<u>Tableau 1</u> : Nombre de nouveaux cas (année 2013) et de décès (années 2013 et 2017) en France métropolitaine par classe d'âge selon Santé Publique France [27]	8
<u>Figure 6</u> : Evolution du nombre de nouveaux cas, de décès et des taux standardisés monde correspondants, de 1997 à 2013 pour l'incidence et de 1997 à 2017 pour la mortalité en France métropolitaine selon Santé Publique France [27].....	8
<u>Tableau 2</u> : Risque de développer un cancer secondaire chez le patient transplanté par rapport à la population générale selon Grulich [31]	9
<u>Figure 7</u> : Mortalité observée et attendue due au CP dans l'essai de Goterborg [45]	10
<u>Tableau 3</u> : Bilan complémentaire avant transplantation rénale en vue d'une recherche de néoplasie selon HAS 2015 [46]	11
<u>Tableau 4</u> : Récapitulatif des recommandations concernant la recherche de néoplasie avant transplantation selon AIBugami	12
<u>Figure 8</u> : Vue du petit bassin et de l'uretère du greffon lors d'une prostatectomie radicale coelioscopique robot assistée.....	153
<u>Tableau 5</u> : Résultats péri-opératoires, carcinologiques et fonctionnels de la PR chez le greffé rénal d'après Kleinclauss [57]	14

<u>Figure 9</u> : Résultats oncologiques chez les patients transplantés rénaux selon le traitement réalisé d'après Hevia.[55] .....	15
<u>Figure 10</u> : Fonction rénale (DFG) avant / après curiethérapie (BT) chez les transplantés rénaux selon Rivero-Belenchon [61].....	16
<u>Table 1</u> : Populations characteristics	23
<u>Table 2</u> : cTNM and Gleason biopsies scores	24
<u>Table 3</u> : Prostate Cancer treatments	25
<u>Table 4</u> : Prostatectomy results	26
<u>Table 5</u> : Standard index ratio and standard mortality ratio	27

# **SOMMAIRE**

<b>I Introduction - Généralités .....</b>	<b>1</b>
1. Place et Intérêt de la greffe .....	1
A. Greffe Rénale .....	2
B. Greffe Hépatique.....	4
C. Greffe Cardiaque .....	6
2. Epidémiologie du cancer de la prostate .....	7
A. Dans la population générale .....	7
B. En transplantation.....	8
3. Dépistage du cancer de la prostate.....	10
A. Dans la population générale .....	10
B. En transplantation.....	11
4. Traitement du cancer de la prostate en greffe rénale.....	13
A. Prostatectomie Radicale .....	13
B. Radiothérapie.....	14
C. Curiethérapie .....	15
D. Hormonothérapie .....	17
E. Surveillance Active .....	17
<b>II But de l'étude.....</b>	<b>18</b>
<b>III Matériel &amp; Méthode .....</b>	<b>19</b>
<b>IV Etude.....</b>	<b>20</b>
Abstract.....	21
Introduction .....	22
Materiel and Methods.....	22
Results .....	23
Recipients.....	23
Prostate cancer .....	24
Treatments .....	24
Active surveillance.....	25
Histology.....	26
Follow-up.....	26
Standard Incidence and Standard Mortality Ratio .....	26
Discussion.....	27

Conclusion.....	29
Conflict of interest.....	29
References.....	29
<b>V Discussion complémentaire .....</b>	<b>31</b>
1. Surmortalité & traitements.....	31
2. Histologie .....	31
<b>VI Conclusion et perspectives .....</b>	<b>32</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>41</b>
1. Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité par localisation selon INCA 2018 [21].....	41
2. Classification d'Amico .....	42
3. Extrait du programme de la Société Francophone de Transplantation 2018 à Toulouse .....	42
4. Article en langue française	43

# **I Introduction – Généralités**

## **1. Place et Intérêt de la greffe**

La greffe, également appelée transplantation en cas d'anastomose vasculaire, consiste à remplacer (en position orthotopique ou hétérotopique) un organe défaillant afin de le suppléer. Ce concept fut imaginé très tôt par l'Homme. Ainsi dans la Bible, Côme et Damien remplacèrent la jambe nécrosée d'un de leur patient par la jambe d'un Maure.

On crédite à Sushruta les premières auto-transplantations (l'individu est greffé par un tissu lui appartenant) de peau dès 800 av. JC. Il s'agissait de criminels dont le nez avait été amputé. Il faudra attendre le début du XXème siècle pour les premières greffes de cornée (1905), rénale (1952), hépatique (1963), cardiaque (1967) puis celles de poumons (1968). La découverte de la ciclosporine dans les années 1980 (immunosuppresseur) permis le développement de la transplantation grâce à la réduction du rejet. Le greffon peut être prélevé sur donneur cadavérique ou chez un donneur vivant lorsque cela est possible (rein et foie).

La transplantation est une activité réservée aux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). La liste des centres est représentée sur la Figure 1. Au CHU de Caen seule les greffes rénales (60 en 2018) et cardiaques (7 en 2018) sont réalisées à ce jour. La transplantation hépatique a été arrêtée en 2012.

Après la phase aigüe, il faut prévenir le rejet chronique afin de maintenir un greffon fonctionnel. Cette prévention repose sur des immunosuppresseurs (IS). On utilise des associations afin d'optimiser au mieux leurs actions. En effet une trop grande immunosuppression est morbide pour le receveur (infections opportunistes) et chaque traitement à ses effets secondaires propres (diarrhées, hypertension etc...).





Sources : Agence de la biomédecine 2019, CIAI-CSI (SR7M) <http://sr7m.csi.epix.org/2010>

*Figure 1 : Equipes de greffes autorisées au 31 Décembre 2018*

## A. Greffe Rénale

En décembre 1952, l'urologue Louis Michon réalisa à Necker la première transplantation rénale chez un patient de 16 ans. Son rein unique avait été lésé lors d'un traumatisme. Sa mère insista pour donner un de ses reins. Le greffon fonctionna trois semaines puis fut rejeté. En 1954 l'américain Joseph Murray de Boston traita l'insuffisance rénale terminale (IRT) de Richard Herrick grâce au don vivant de son jumeau homozygote Ronald.

La greffe rénale se fait en position hétérotopique : le plus souvent en fosse iliaque droite ou gauche selon une technique décrite par René Küss et encore utilisée aujourd'hui. En effet les reins natifs peuvent assurer une diurèse résiduelle. De plus cela permet d'éviter une néphrectomie qui est un geste avec des comorbidités potentielles. La transplantation rénale peut également avoir lieu de façon préemptive au stade préterminal. Lorsqu'elle est réalisée de façon préemptive, on constate de meilleurs résultats notamment sur le taux de survie de greffons fonctionnels [1-2].

Au 31 décembre 2017, 87 275 patients atteints d'IRT étaient traités par dialyse ou greffe rénale [3] en France. La prévalence est croissante comme le montre la Figure 2.

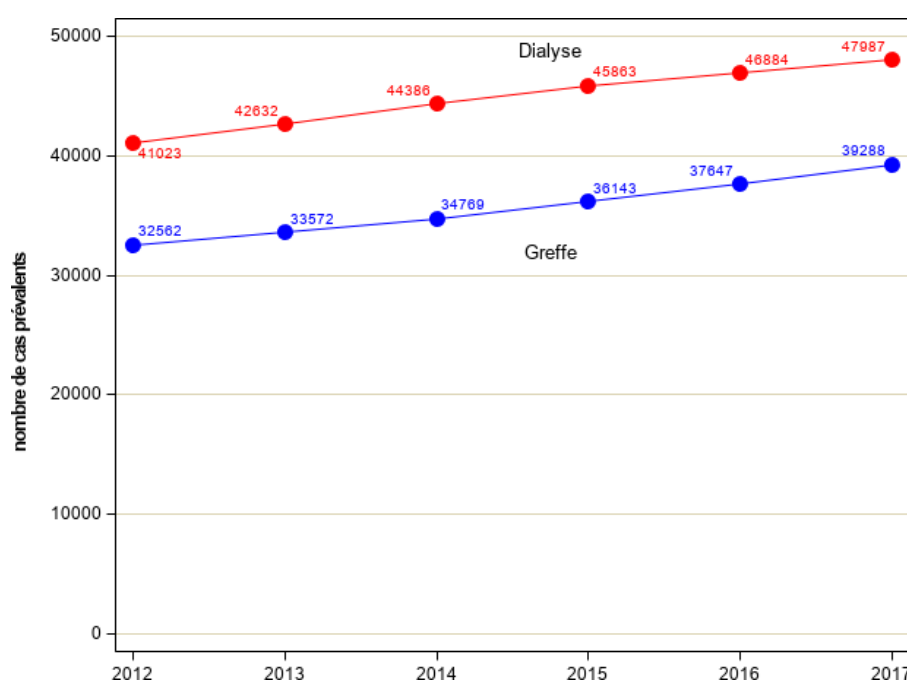


Figure 2 : Evolution du nombre de patients avec une IRT traitée par dialyse ou greffe entre 2012 et 2017 selon le rapport REIN 2017 [3]

En 2017, en France, 44 978 patients (51.5 % des IRT) étaient hémodialysés et 3 018 (3.5 % des IRT) avaient une dialyse péritonéale. Ces dialyses avaient lieu en centre ou à domicile [3]. En comparaison, la transplantation rénale permet une meilleure survie [4-6], un impact économique moins important [7-9] et une meilleure qualité de vie [10-13].

En 2018, il y a eu en France 5 269 greffes rénales [14] dont 537 par don vivant. Ce dernier permet une chirurgie programmée et une meilleure survie [15] comme l'illustre la Figure 3. La médiane d'attente sur liste en 2017 était de 32.4 mois pour les patients inscrits de 2012 et 2017 (greffes donneur vivant non prises en comptes). L'attribution est organisée par l'Agence de Biomédecine (ABM) en appliquant les règles de répartition du Journal Officiel [16]. Ces règles attribuent un rein au centre préleveur (sanctuarisation) et

Le second est attribué au niveau national en fonction des caractéristiques immunologiques du receveur.

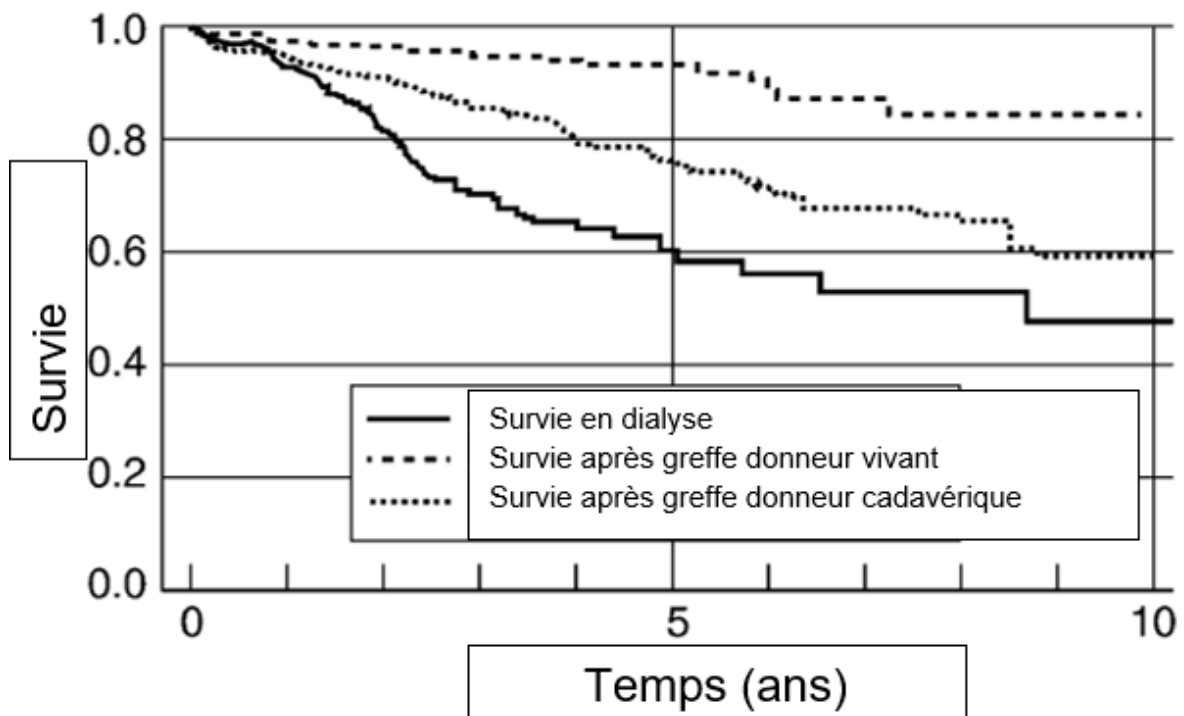


Figure 3 : Survie selon Kaplan Meir en fonction du type de remplacement rénal à 10 ans selon Medin [15]

## B. Greffe Hépatique

La greffe hépatique est un des traitements du carcinome hépatocellulaire et de la cirrhose décompensée (alcoolique ou non). Les différentes étiologies ainsi que leur fréquence sont illustrées par les Figures 4 et 5 [17].

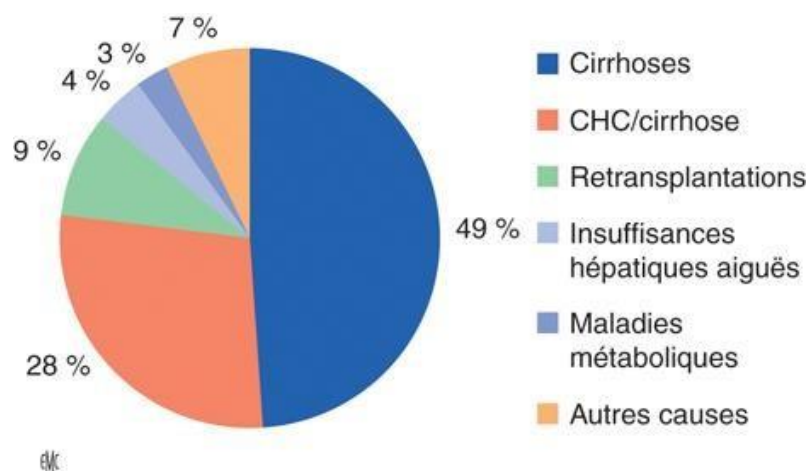


Figure 4 : Répartition des indications de transplantation hépatique en France en 2015 selon Houssel-Debry [17].

CHC : carcinome hépatocellulaire

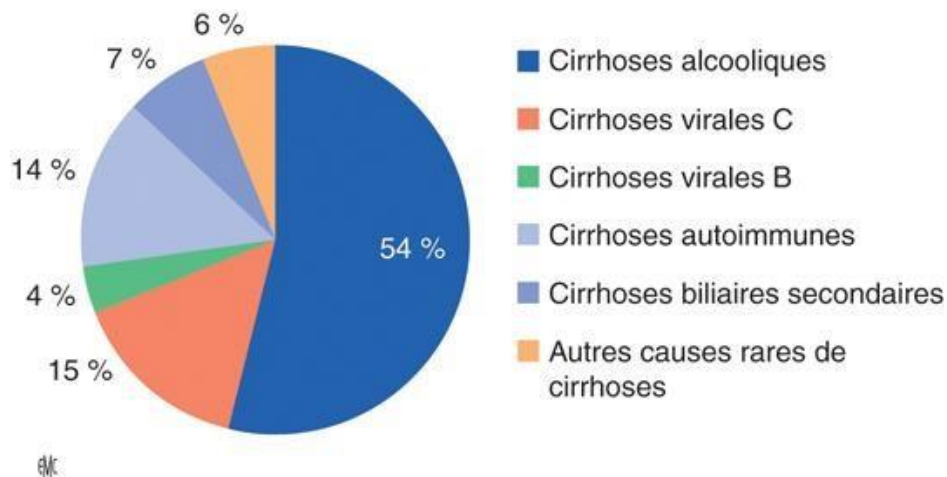


Figure 5 : Etiologie des cirrhoses entraînant une transplantation hépatique en France en 2015 selon Houssel-Debry [17]

La greffe hépatique se fait en position orthotopique : il existe donc une phase an-hépatique durant la chirurgie. Le greffon peut être prélevé sur donneur vivant (foie gauche) ou donneur cadavérique.

En 2018 ; 1 883 greffes hépatiques ont été réalisées en France [14] dont 20 par don vivant. Dans le même temps 3 306 patients étaient sur liste d'attente soit une croissance de 8% en 4 ans et de 70% en 10 ans [3]. En prenant en compte les contre indications temporaires le nombre moyen journalier de patients sur la liste d'attente était de 700 [3].

L'attribution des greffons suit la même procédure législative et institutionnelle que la greffe rénale. Le score de répartition est le score FOIE. Il s'appuie sur le score de MELD ( $3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43$ ). Ce score est prédictif du taux de décès à 3 mois chez le patient cirrhotique [18]. Le type d'hépatopathie et la distance centre de prélèvement – greffe est également pris en compte dans ce score FOIE. Enfin une modération « composante experte » permet de limiter certains biais correspondant à des situations atypiques non prises en compte par l'algorithme. Il est également possible d'inscrire un patient en « Super Urgence » dans les situations critiques. Cela permet d'obtenir une bonification temporaire. Au total près de 35% des transplantations hépatiques sont effectuées via la modalité « Super Urgence » et la « composante experte » [14].

## C. Greffe Cardiaque

La première greffe cardiaque en France a eu lieu en 1968 et fut réalisée par le Professeur Cabrol. L'ABM recensait au 31 décembre 2018, 14 125 greffes cardiaques en France pour un nombre de patients vivants avec greffon fonctionnel estimé à 5 008 [14].

Malgré les innovations récentes du cœur artificiel (cœur Carmat® [19]) en cours d'évaluation et d'amélioration, la transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire aux traitements médicamenteux. L'implantation a lieu en position orthotopique avec une partie de la chirurgie assurée par une assistance circulatoire extracorporelle.

La répartition est également assurée par l'ABM en s'appuyant sur les textes de loi vus précédemment. Le score de répartition prend en compte le risque décès sur liste d'attente, la compatibilité donneur – receveur, la durée du trajet centre de prélèvement – greffe ainsi que des situations atypiques mal prises en compte par l'algorithme (composante experte).

450 transplantations cardiaques ont été réalisées en 2018 en France [14]. Tout comme pour les autres greffes, il existe en France une pénurie d'organe. Ainsi, il y a 2,1 candidats pour un greffon [14]. Après un an d'attente, un patient inscrit sur liste a 72% de chance d'être greffé et 13% de risque d'être décédé [14]. Le taux de survie à un an est de 80% [14].

## 2. Epidémiologie du cancer de la prostate

### A. Dans la population générale

Avec 50 430 nouveaux cas en France, le cancer de la prostate (CP) était le cancer le plus fréquent chez l'homme en 2018 [20]. La même année, 8 115 décès lui étaient imputables en France : troisième rang chez l'homme après le cancer du poumon (22 761 décès) et le cancer colorectal (92 019 décès) [21]. Pour plus de détails se référer à l'Annexe 1.

Les chiffres d'incidences sont difficiles à obtenir. En effet ils reposent sur des cohortes témoins qui sont projetées à l'ensemble du territoire. De plus l'incidence du CP est liée à l'utilisation du PSA. Celui-ci est associé à un risque de surdiagnostic [22]. Néanmoins, des tendances peuvent être constatées. Ainsi, après une augmentation de l'incidence de 20 000 cas en 1980 (soit 24.8 / 100 000 hommes – années) à 64 457 en 2005 (soit 124.5 / 100 000 hommes - années) via le développement du dépistage précoce, on assiste à une baisse très nette à 53 917 cas en 2011 (soit 97.7 / 100 000 hommes – années). Cette diminution est liée à l'évolution des pratiques notamment du dépistage précoce individualisé. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans [23].

Le taux de mortalité croît avec l'âge. Ainsi, 75% des décès touchent les plus de 75 ans avec un âge médian de 83 ans [24-25]. Le taux de mortalité n'évolue pas de manière similaire à l'incidence. En effet le taux de mortalité baisse en particulier chez le sujet jeune. Il est passé de 18 / 100 000 en 1990 à 10.5 / 100 000 en 2011. Cette baisse est due à deux éléments. Premièrement, le diagnostic est plus précoce : cela permet de découvrir le cancer de la prostate à un stade moins létal [24]. Deuxièmement, l'amélioration des thérapeutiques, notamment dans le CP métastatique résistant à la castration, a permis une meilleure prise en charge faisant diminuer le taux de mortalité [26].

L'ensemble de ces données est résumé dans le Tableau 1 et la Figure 6. A noter que l'incidence et la mortalité sont également illustrées en taux standardisés monde (TSM). Ce taux est un taux ajusté à une distribution standard mondiale.

Classe d'âge	Incidence 2013	Mortalité 2013	Mortalité 2017
[00 ; 14]	0	0	0
[15 ; 49]	279	11	10
[50 ; 64]	14 088	477	396
[65 ; 74]	20 186	1 276	1 283
[75 ; 84]	10 771	3 078	2 497
[85; ++]	3 103	3 783	4 021
Total	48 427	8 625	8 207

Tableau 1 : Nombre de nouveaux cas (année 2013) et de décès (années 2013 et 2017) en France métropolitaine par classe d'âge selon Santé Publique France [27]

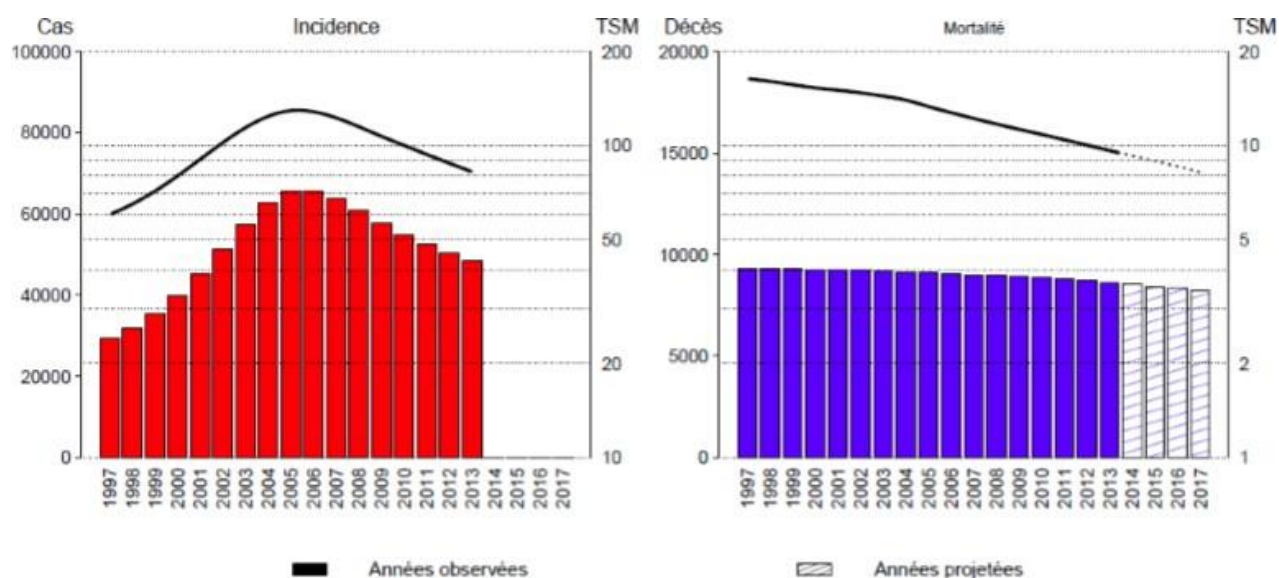


Figure 6 : Evolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (courbes TSM), de 1997 à 2013 pour l'incidence et de 1997 à 2017 pour la mortalité en France métropolitaine selon Santé Publique France [27]

## B. En transplantation

En terme de fréquence, les pathologies néoplasiques sont la troisième étiologie de décès chez les transplantés, après les causes cardiovasculaires et les infections [28]. Le risque de néoplasie de novo dans cette population a été étudié par de nombreuses études de cohortes rétrospectives [29-30]. Ce risque relatif (RR) est estimé entre 2 et 4. Ce surrisque est dû à l'immunosuppression chronique. Certains cancers peuvent être viro-induits comme pour le sarcome de Kaposi (RR 208), avec l'herpès virus humain 8 (HHV8) ou pour les cancers vulve / vagin (RR 22) et du pénis (RR 15) en lien avec l'HPV. D'autres se développent plus facilement par la baisse de l'immunité anti-tumorale propre comme dans le cancer du rein (RR 6). Le Tableau 2 illustre la série de Grulich publiée dans Lancet en 2007 [31].

Cancers solides liés aux infections chroniques		
Agent infectieux	Cancer développé	Ratios standardisés d'incidence chez le patient transplanté : SIR (95 %)
VHB/VHC	Cancer du foie	2,13 (1,16-3,91)
HHV8	Sarcome de kaposi	208,0 (114-349)
<i>Helicobacter pylori</i>	Estomac	2,04 (1,49-2,79)
HPV	Col	2,13 (1,37-3,30)
	Vulve et vagin	22,76 (15,8-32,7)
	Pénis	15,79 (5,79-34,4)
	Anus	4,85 (1,36-17,3)
	Oro-pharynx	3,23 (2,40-4,35)
Cancers non liés aux infections chroniques		
Cancer développé	Ratios standardisés d'incidence chez le patient transplanté par rapport à la population générale SIR (95 %)	
Côlon et rectum	1,69 (1,34-2,13)	
Pulmonaire	2,18 (1,85-2,57)	
Mélanome	2,34 (1,98-2,77)	
Sein	1,15 (0,98-1,36)	
Ovaire	1,55 (0,99-2,43)	
Rein	6,78 (5,69-8,08)	
Vessie	2,46 (1,82-3,34)	
Prostate	0,97 (0,78-1,19)	

*Tableau 2 : Risque de développer un cancer secondaire chez le patient transplanté par rapport à la population générale selon Grulich [31]*

Les anti-métabolites (Azathioprine, Mycophénolate Mofetil) malgré un effet carcinogène direct [34] ne semblent pas liés non plus à un sur-risque de CP. Il en est de même avec les anticorps monoclonaux anti CD3, bien qu'entraînant un sur-risque de lymphome [35].

Aucun sur-risque n'a été montré avec les inhibiteurs de mTOR. L'utilisation de Rapamycine à faible dose a d'ailleurs montré, dans des essais pré-cliniques, une diminution de la progression des CP localisés de faible risque via une action sur la senescence cellulaire et l'immuno-modulation [36]. Cet effet « bénéfique » a également été retrouvé avec les anticorps monoclonaux anti CD 25 (tel que le Rituximab et le Basiliximab) chez la souris [37] et dans certains cas de CP métastatiques associés à un lymphome non Hodgkinien [38].

D'après cette même série, la transplantation d'organe n'engendre pas un surrisque de développer un CP. Il se pourrait même que le dépistage systématique de ce dernier permette une diminution de forme localement avancée et métastatique d'emblée par rapport à la population générale [32] (OR 0.72).

Le type d'IS ne semble pas, au vu des éléments existants dans la littérature, avoir d'influence sur la survenue d'un CP.

Ainsi, la lymphopénie induite après induction par globulines anti lymphocytaires (anti lymphocytes T type Thymoglobuline) n'a pas montré de sur-risque de CP [33].



### 3. Dépistage du cancer de la prostate

#### A. Dans la population générale

L'Association Française d'Urologie (AFU) [39] et l'European Association of Urology (EAU) [23] recommandent, au sein de la population générale, un dépistage – diagnostic individuel précoce. Cette détection précoce consiste, en fonction du souhait du patient, de son état global et d'une espérance de vie estimée à 10-15 ans, à rechercher un cancer de prostate asymptomatique via un toucher rectal et un dosage du PSA total. En cas d'anomalie, des biopsies de prostate sont alors réalisées de façon randomisée ainsi que le cas échéant, dans les zones ciblées par l'IRM pré biopsie.

Ce dépistage reste controversé. Ainsi, l'American Urological Association (AUA) ne le recommande plus [40]. L'absence de consensus est due aux résultats contradictoires des deux principales études de cohortes randomisées : PLCO [41] et ERSPC [42]. L'étude américaine PLCO présente en réalité un taux de contamination du bras témoin proche de 90% [43]. Ainsi, en reprenant les données ad hoc et en analysant chaque patient dans le bras réellement suivi, l'étude PLCO aurait des résultats similaires à ceux de l'ERSPC [44].

Bien qu'il ait été montré un gain concernant la survie spécifique de 21% selon l'étude ERSPC [42] et de 42% selon celle de Goteborg [45] (Figure 5), la preuve du gain de survie globale n'est pas encore établie à ce jour.

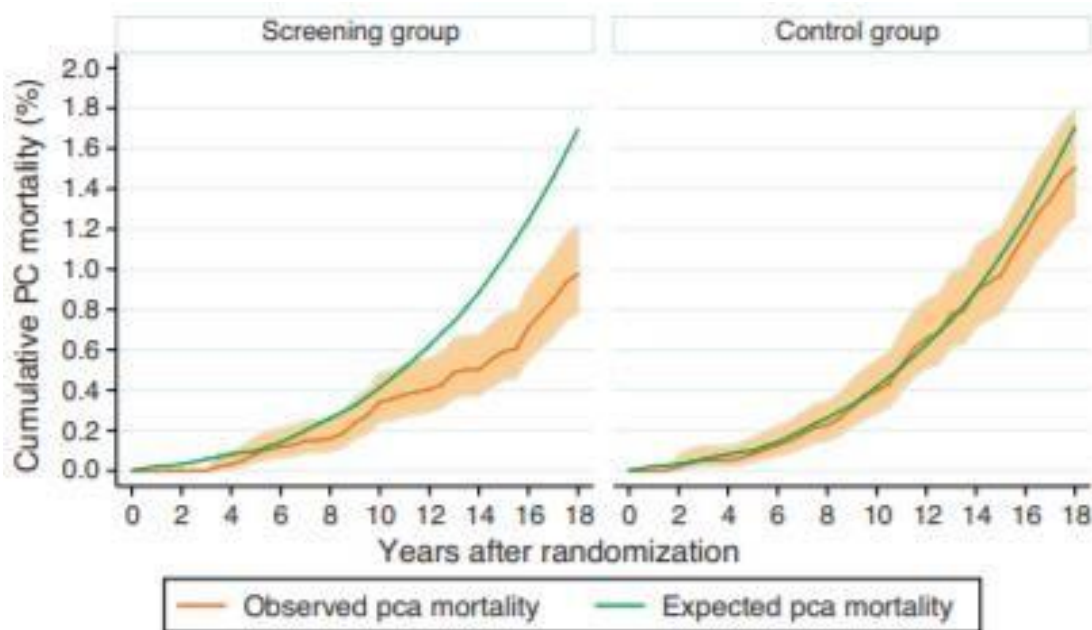


Figure 7 : Mortalité observée et attendue due au CP dans l'essai de Goteborg [45]

Ce diagnostic précoce s'adresse aux hommes de 50 ans jusqu'à généralement 75 ans. Celui-ci peut être proposé dès 45 ans en cas d'origine afro-caribéenne ou d'antécédents familiaux de CP ou de cancer du sein. L'AFU recommande de renouveler ce test tous les 2 ans [39].

Le risque de sur-diagnostic, et donc potentiellement de sur-traitement, est réel. Ceci est d'ailleurs régulièrement mis en avant par des associations de patients ou de médecins (notamment généralistes). C'est la raison pour laquelle ce diagnostic précoce doit rester individualisé.

## B. En transplantation

La présence d'un cancer actif est une des contre-indications à la transplantation d'organe. Quel que soit la transplantation envisagée, le bilan carcinologique pré-greffe est sensiblement le même. En France, il consiste à appliquer les mêmes recommandations que pour la population générale concernant notamment les cancers du sein, du col de l'utérus, colorectal et de la prostate [46] (Tableau 3).

<b>AE</b>	R32. Selon l'âge, un dépistage oncologique est recommandé selon les recommandations en vigueur dans la population générale (cancer du sein, cancer du col de l'utérus, cancer colorectal ; cf. Annexe 3).
<b>AE</b>	R33. Selon l'âge et les facteurs de risque individuels identifiés, sont notamment recommandées dans le cadre du bilan complémentaire pour les candidats à la transplantation rénale : <ul style="list-style-type: none"><li>• a) chez les hommes candidats de plus de 50 ans, recherche d'un cancer de la prostate ;</li><li>• b) chez les candidats de plus de 60 ans et ceux avec une néphropathie indéterminée et une anémie, recherche d'un myélome multiple ;</li><li>• c) chez les candidats présentant un risque accru du cancer urothélial, recherche de ce type de cancer ;</li><li>• d) chez les candidats infectés par le virus de l'hépatite B ou C, recherche d'un carcinome hépatocellulaire.</li></ul>

*Tableau 3 : Bilan complémentaire avant transplantation rénale en vue d'une recherche de néoplasie selon HAS 2015 [46]*

Al Bugami [47] recense les recommandations concernant la recherche des néoplasies avant transplantation des sociétés savantes de transplantation américaine (AST [48]), canadienne (CST [49]), australienne (CARI [50]) et européenne (EBPG [51]) (Tableau 4). On constate une absence de consensus.

Cancer Site	AST	CST	CARI	EBPG
Lung	CXR	CXR	NS	CXR
All			LDCT under consideration	
High Risk				
Colorectal	Annual FOBT and sigmoid q 5 years or colonoscopy q 10 years	FOBT q 1-2 years Colonoscopy high risk	FOBT q 2 years	FOBT (all patients)
>Age 50				
Renal Cell	None	NS	NS	CT or US
All	MRI, US, CT and cytology			
High Risk				
Bladder	None	NS	NS	NS
Breast	Annual mammogram	Mammogram q 2-3 years	Mammogram (>age 50)	Mammogram
Women	(>40 or family history)			(>40 or family history)
Prostate (men)	Annual	DRE	NR	PSA and US
Age >50	DRE and PSA			
Cervix (women)	Pelvic exam and cytology q 1-3 years (age 20-69)	Cytology q 3 years (age 25-69)	Cytology q 2 years (18-69)	Pelvic exam and cytology
Thyroid	History and Physical exam	NS	NS	NS
Non-melanoma skin	History and Physical exam	NS	NR	NS
(non-invasive)				
Melanoma	History and Physical exam	NS	NR	NS
Testicular (men)	History and Physical exam	NS	NS	NS
Lymphoma	History and Physical exam	NS	NS	NS
Leukemia	Complete Blood Count	NS	NS	NS

*Tableau 4 : Récapitulatif des recommandations concernant la recherche de néoplasie avant transplantation selon AIBugami*

*DRE : toucher rectal, NR : non recommandé ; US : échographie*

Une fois la transplantation effectuée, en France, il est recommandé d'effectuer le diagnostic précoce du CP de façon similaire à la population générale [52]. Il en est de même pour la société savante internationale néphrologique KDIGO [53].

En cas de CP diagnostiqué, un traitement curateur est alors réalisé. Toutefois, ce dépistage et le traitement n'est pas consensuel : il n'existe pas de recommandation internationale [54].

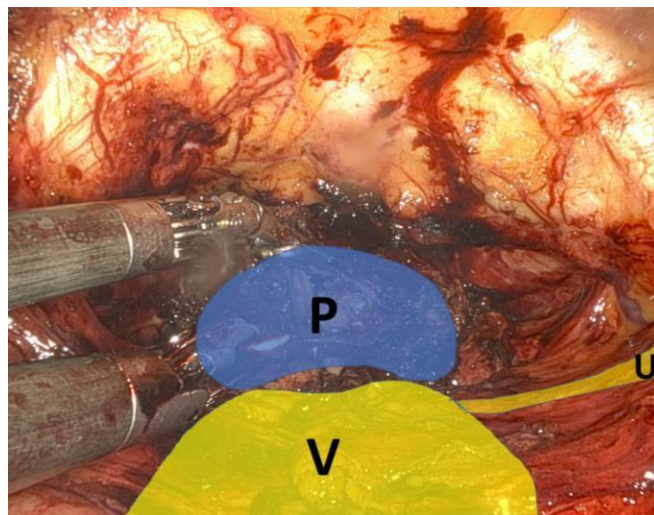
## 4. Traitement du cancer de la prostate en greffe rénale

Le traitement du CP en transplantation est principalement décrit en transplantation rénale.

### A. Prostatectomie Radicale

Une récente revue de la littérature [55] confirmait la faisabilité de la prostatectomie radicale (PR) et en faisait le traitement de référence du CP localisé.

La principale contrainte est d'ordre anatomique. En effet le greffon rénal est placé en fosse iliaque droite. Il peut ainsi gêner l'opérateur durant la PR voire être lésé. De plus l'uretère du greffon peut être un obstacle supplémentaire lors de l'accès au petit bassin (Figure 8). Néanmoins cela n'empêche pas la réalisation de la chirurgie comme le montre les deux plus grosses séries : Narvaez [56] (29 patients en Espagne) et Kleinclauss [57] (20 patients en France). Dans un premier temps la pose d'une sonde JJ de repérage permettait de mieux repérer l'uretère du greffon. Puis la PR par voie ouverte rétro-pubienne a été réalisée sans JJ de repérage. La voie coelioscopique puis robotique a ensuite été développée progressivement. Le curage, lorsqu'il est indiqué (même indication que la population générale en l'absence de recommandation spécifique) est également réalisable. Toutefois, celui-ci peut s'avérer difficile du côté du greffon.



*Figure 8 : Vue du petit bassin et de l'uretère du greffon lors d'une prostatectomie radicale coelioscopique robot assistée (PR réalisée au CHU de Caen)  
P : Prostate ; Vessie : vessie ; U : uretère du greffon*

Les résultats carcinologiques et fonctionnels (Tableau 5) sont comparables à ceux obtenus chez un patient non greffé : pas de complication surajoutée, taux de marge positif et récurrence identique, taux d'incontinence et de dysfonction érectile similaire.

Variable	RTR (n = 20)	CTL (n = 40)	P Value
Interval between diagnosis and RRP (mon)	3.1 ± 1.2	2.6 ± 1.3	.1
Lymphadenectomy			
None	10 (50)	15 (37.5)	.52
Unilateral	10 (50)	1 (2.5)	<.0001*
Bilateral	0 (0)	24 (60)	<.0001*
Operating time (min)	163 ± 41	160 ± 66	.43
Blood loss (mL)	516 ± 279	566 ± 449	.93
Intraoperative transfusion (n, %)	4 (20)	9 (22.5)	.91
Dissection difficulties (n)	7 (35)	8 (20)	.43
Penrose drain time (d)	3.65 ± 2	3.3 ± 1.7	.65
Bladder drainage time (d)	9.8 ± 6	8.2 ± 2.2	.93
Postoperative transfusion (n, %)	2 (10)	3 (7.5)	.87
Need for repeat laparotomy	0 (0)	2 (7.5)	.54
Hospital stay (d)	11.9 ± 5.44	9.45 ± 2.8	.08
Continence (n)			
Total	13 (65)	33 (82.5)	.23
Partial	7 (35)	5 (12.5)	.08
Incontinence	0 (0)	2 (5)	.79
Negative margins	18 (90)	25 (62.5)	.06
Erectile dysfunction	15 (75)	19 (52.5)	.11
PCa recurrence	2 (10)	10 (25)	.3

*Tableau 5 : Résultats péri-opératoires, carcinologiques et fonctionnels de la PR chez le greffé rénal d'après Kleinclauss [57]*

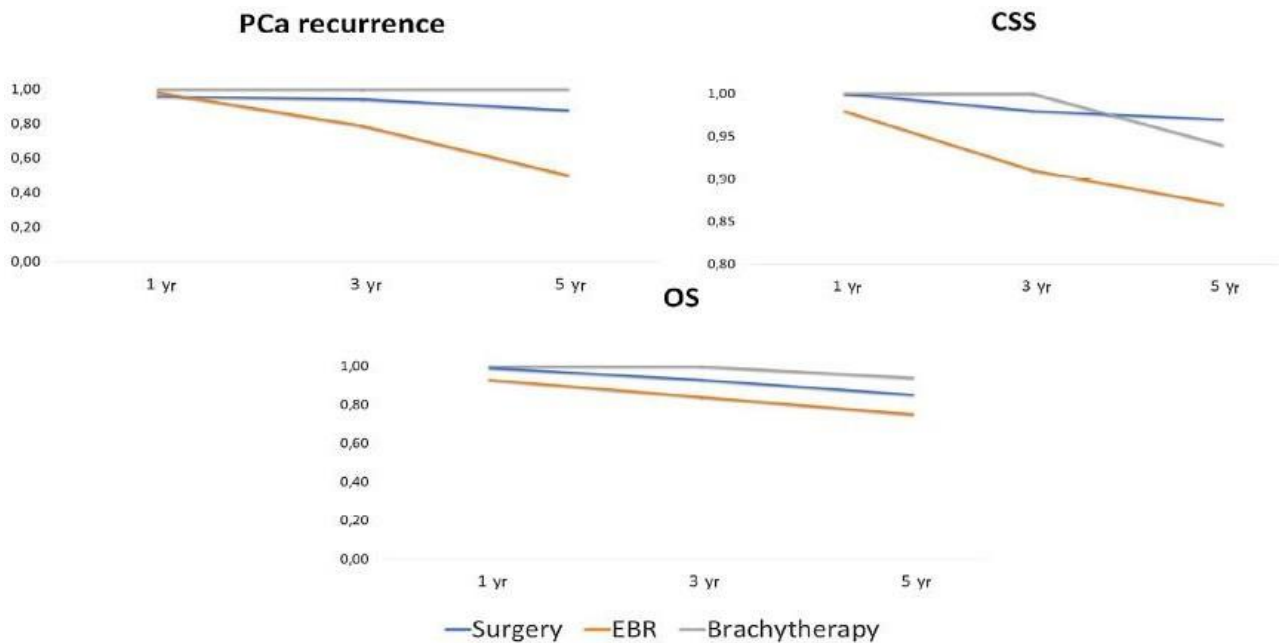
*(RTR : groupe greffés rénaux ; CTL : groupe contrôle)*

## B. Radiothérapie

Il n'existe que très peu de séries concernant la radiothérapie pour CP chez les transplantés. Ainsi, Hevia [55] n'a recensé que 37 patients traités par cette méthode dans la littérature. La survie spécifique à 5 ans semble être légèrement plus faible qu'avec un traitement par PR : 94.4% contre 97.5% (voir Figure 9). La plupart des cas décrits dans la littérature sont des CP localisés de faible risque selon d'Amico (rappel de la classification Annexe 2). Les doses d'irradiation utilisées dans les différentes séries sont les mêmes que celles utilisées pour la population générale [39] : 76 Gy

Il existe un risque de lésion de l'uretère du greffon. En effet celui-ci est plus fragile sur le plan vasculaire. Ainsi, Mouzin [58] décrit 25% de sténose urétérale. Toutefois, aucune répercussion sur la fonction rénale n'est reportée. Rosenfelder [59] décrit la réalisation des séances vessie pleine afin d'éloigner les méats, le plus possible, de la prostate et de limiter au maximum la diffusion de dose à l'uretère.

En somme, ce traitement ne devrait être proposé qu'aux transplantés fragiles, avec une espérance de vie non élevée, atteint d'un CP de la prostate localisé de faible risque selon d'Amico.



**Patients at risk table**

	1 yr	3 yr	5 yr
<b>Surgery</b>	257	125	49
<b>EBR</b>	37	18	7
<b>Brachytherapy</b>	20	20	11

*Figure 9 : Résultats oncologiques chez les patients transplantés rénaux selon le traitement réalisé d'après Hevia [55]*

*[EBR : radiothérapie, Surgery : Prostatectomie Radicale, Brachytherapy : Curiethérapie ; CSS : survie spécifique carcinologique, OS : survie globale.]*

La radiothérapie de rattrapage n'est décrite que de façon épisodique au sein de séries globales (comme la série présentée au sein de ce travail) ou via des séries de cas. Il est difficile d'établir une survie spécifique propre à ce traitement. Néanmoins cette option thérapeutique semble pouvoir être réalisée chez le transplanté traité par PR et présentant une récurrence biologique [55].

L'association radiothérapie avec l'hormonothérapie semble également réalisable chez les transplantés atteints d'un CP localisé de haut risque selon d'Amico [56]. Pour les mêmes raisons, il est également difficile d'établir une survie propre à cette association.

### C. Curiethérapie

La curiethérapie consiste à implanter des grains radioactifs (le plus souvent d'iode 125) au sein de la prostate. Cette option thérapeutique est possible pour la population générale atteinte d'un CP localisé de faible risque selon d'Amico. Il est également possible de l'étendre à des risques intermédiaires si le PSA est inférieur à 15 ng/mL avec présence d'un grade 4 minoritaire et faiblement représenté [39]. La curiethérapie est en principe

réservée aux prostates de volume inférieur à 50-60 mL sans lobe médian et n'ayant pas d'antécédent de résection.

Il existe quelques séries étudiant la curiethérapie chez le transplanté. Ainsi, Beydoun décrit cette technique chez quatre patients greffés rénaux, comme sûre sur le plan oncologique et fonctionnel [60]. Aucune récurrence biologique n'était recensée à 44 mois. Rivero-Belenchon rapporte des résultats similaires chez huit patients également greffés rénaux [61]. De plus la fonction rénale n'était pas modifiée comme le montre la Figure 9. Les petites séries (inférieures à 5 patients) de Godjic [62], Tasaki [63] et Lizuka [64] vont dans le même sens. Seul Coombs [65] décrit ce traitement chez des transplantés cardiaques (4 greffés cardiaques et 3 greffés rénaux) : l'organe greffé ne semblait pas engendrer de différence de résultats oncologiques ou fonctionnels.

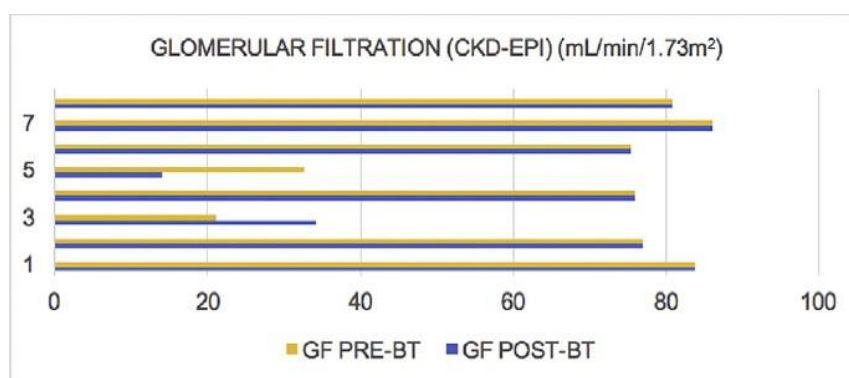


Figure 10 : Fonction rénale (DFG) avant (jaune) / après (bleu) curiethérapie (BT) chez les transplantés rénaux selon Rivero-Belenchon [61]

Hevia [55] synthétise la récurrence biologique, la survie spécifique et globale des patients traités par curiethérapie [66-67]. Ainsi, aucune récurrence biologique n'est recensée et la survie globale à 5 ans est de 94.4% contre 75.9% après PR. Ces résultats sont visibles Figure 8. Il faut néanmoins noter que ces résultats ne sont pas stratifiés sur le risque d'Amico ni sur le stade clinique du CP.

## D. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à castrer biologiquement l'individu. Il n'existe pas, à notre connaissance, de série étudiant spécifiquement l'hormonothérapie chez le transplanté. Narvaez [56] recense 1 patient métastatique d'emblée au diagnostic traité par cette méthode mais les résultats oncologiques ne sont pas détaillés.

L'hormonothérapie peut être combinée à la radiothérapie pour les CP de haut risque selon d'Amico ou localement avancés. Narvaez [56] décrit ainsi sept patients. Une récurrence biologique est décrite mais sans détail sur le délai de survenue. Pettenati [67] recense quant à elle trois patients traités par cette association : 2 patients présentaient un CP T3a et 1 T3b. Un de ces patients est décédé d'un CP métastatique au bout de 41.3 mois.

L'hormonothérapie est également utilisée chez les patients transplantés métastatiques préalablement traités par PR. Ainsi, Pettenati [67] décrit un patient traité par ce traitement. Celui-ci était devenu métastatique à 5 mois de sa PR. Il est décédé 44 mois après l'instauration de l'hormonothérapie.

## E. Surveillance Active

Selon les recommandations actuelles [23, 39], la surveillance active est l'un des traitements possibles pour le CP localisé de risque faible selon d'Amico en population générale. Comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'une néoplasie avant greffe est une contre-indication à la transplantation. Ainsi, en cas de découverte d'un CP localisé dans le bilan pré-greffe, il est logique de proposer un traitement radical quel que soit le risque d'Amico. En effet il existe un risque théorique que l'immunosuppression aggrave rapidement cette néoplasie. Toutefois, ce sur-risque est controversé [68-69] : en effet, il existerait surtout un sur-diagnostic dans cette population dépistée de façon systématique [29, 70]. A titre de comparaison le taux de dépistage des 50-59 ans et des 60-74 ans aux Etats Unis est de respectivement 24.8% et 43.6% [71].

La surveillance active pour un CP localisé de faible risque selon d'Amico diagnostiqué après la transplantation n'a pas été encore évaluée spécifiquement à ce jour [72]. Toutefois, Narvaez [56] décrit trois cas dans sa série et Pettenati [67] un patient. Néanmoins le détail de leur suivi n'est pas mentionné dans ces études.



## **II But de l'étude**

En France, l'ABM a recensé en 2018 environ 63 000 patients greffés encore vivants [14]. L'âge moyen au moment de la greffe d'organe solide est passé de 48,5 ans en 2008 à 52 ans en 2018 [14]. Nous assistons donc à un vieillissement de la population des patients greffés. On devrait donc assister à une augmentation du nombre de cancer de prostate dans cette population.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses études ont montré la faisabilité de la PR notamment chez les greffés rénaux. Néanmoins le sujet de la prise en charge du CP chez le transplanté d'organe solide reste non consensuel.

Nous avons donc cherché à déterminer comment avaient été traités les greffés rénaux, hépatiques et cardiaques au CHU de Caen depuis 1989 et s'il était envisageable qu'ils soient à l'avenir traités comme la population générale. Nous avons donc analysé la prise en charge des CP au sein de cette population sur le plan diagnostique, thérapeutique avec les éventuelles complications ainsi que les résultats carcinologiques.

### **III Matériel et Méthode**

Nous avons recensé l'ensemble des patients greffés cardiaques, hépatiques et rénaux suivi au CHU de Caen depuis 1989. Nous nous sommes ensuite intéressés aux patients masculins ayant présentés un CP dans cette population. Ce recensement a été arrêté au 31 décembre 2019. L'ensemble des patients étaient suivis par au moins un dosage du PSA de façon annuelle. Des biopsies de prostates échoguidées étaient réalisées en cas de toucher rectal anormal ou d'un PSA supérieur à 4.00 ng/mL.

Durant cette période 1 565 hommes ont été greffés (1000 greffes rénales, 359 greffes hépatiques et 206 greffes cardiaques). 57 CP ont été diagnostiqués dans cette population : 35 chez les greffés rénaux, 15 chez les greffés hépatiques et 7 chez les greffés cardiaques.

Le score de Gleason était utilisé afin d'exprimer les résultats anatomopathologiques. Avant la réalisation d'un traitement, chaque dossier était examiné en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les données ont été collectées via Excel (Microsoft®), les statistiques calculées via Graphpad Prism®. Le Mann-Whitney t-test et l'analyse de variance ANOVA servirent à comparer les variables continues de la même façon que le test chi2 analyse la différence entre des séries qualitatives.

L'index d'incidence standardisé (SIR) et l'index de mortalité standardisé (SMR) ont été calculés selon les données épidémiologiques nationales de 2019 [73].

Cette étude a été approuvée par le comité local d'éthique du CHU de Caen (Demande N°212) et respecte la loi concernant les études rétrospectives non interventionnelles (Loi de bioéthique n°2004-800 du 06/08/2004 modifié en mars 2012).

## **IV Etude**

*Over diagnosed Prostate Cancer in solid organ recipients : Lessons from the last three decades* a été présenté dans sa version initiale au congrès de la Société Francophone de Transplantation 2018 à Toulouse (Annexe 3). L'article a ensuite été soumis à International Urology and Nephrology en Juin 2020. Le texte en langue française est disponible à l'Annexe 4.

### **Over diagnosed Prostate Cancer in solid organ recipients: Lessons from the last three decades**

Thibaut Waeckel<sup>1</sup>, Khelifa Ait Said<sup>1</sup>, Mario Altieri<sup>2</sup>, Annette Belin<sup>3</sup>,  
Arnaud Doerfler<sup>4</sup>, Xavier Tillou<sup>1</sup>

1. Service d'urologie, CHU de Caen
2. Service d'hépatologie, CHU de Caen
3. Service de Cardiologie, CHU de Caen
4. Service d'urologie, CHU Brugman de Bruxelles

Corresponding author:

Prof Xavier TILLOU, MD-PhD

Urology and Transplantation department, CHU Côte de Nacre

Avenue de Côte de Nacre, 14033 Caen. France

**Keywords:** prostate cancer, transplantation, cancer screening, prostatectomy, active surveillance

## **Abstract**

**Introduction :** Prostate cancer (PC) is the most common neoplasia in men. With aging of solid organ transplant recipients (STOR), its incidence is likely to increase. The aim of this study was to analyse PC screening results retrospectively in renal (RTR), hepatic (HTR) and cardiac transplant recipients (CTR).

**Method s:** A retrospective monocentric study of PC diagnosed in renal, hepatic or cardiac transplanted patients since 1989 was performed. All the patients were followed annually by digital rectal examination and PSA dosage.

**Results :** 57 PC were diagnosed in 1565 SOTR male patients (3.6%): 35 RTR, 15 HTR, and 7 CTR. Standard incidence ratio (SIR) was 41.9. Mean age at the time of diagnosis was 64.5 (60.5-69.2). Mean time between transplantation and PC diagnosis was 95.7 (39.0-139.5) months. Median PSA rate was 7.0 (6.2-13) ng/mL. Clinical stages were T1, T2, and T3 respectively for 29, 22 and 6 patients. Diagnosis was done by screening in 55 patients, after prostatitis in 1 and bone pain in another. Three PC were discovered on prostate chips after transurethral resection. Two patients were treated by active surveillance. 39 (68%) patients (25 RTR, 11 HTR and 3 CTR) were treated by radical prostatectomy. Histological results were 30 pT2 and 9 pT3 tumours, with 7 positive surgical margins. Gleason score was 5,6,7,8 and 9 in respectively in 2, 24,11,1 and 1 patients. One patient with positive pelvic nodes was treated with hormonal therapy (HT). One had a biochemical relapse at 10 months and underwent salvage radiotherapy. Median follow up was 85.2 months (46.1-115.0). 23 (40.4%) patients died. Two (3.6%) RTR and 1 (1.8%) CTR died from their PC. Standard Incidence Ratio were respectively 42.4, 48.2 and 39 in RTR, HTR and CTR.

**Conclusion :** Systematic screening in male SOTR after 50 years old could not be recommended. In the last three decades we diagnosed too many low risk prostate cancers strongly increasing the SIR but failing to decrease prostate cancer related mortality. SOTR should undergo individual screening with prior MRI when PSA rates are high. Management should not be different from that of the general population.

**Keywords :** prostate cancer, transplantation, cancer screening, prostatectomy, active surveillance.

## **Introduction**

Solid organ transplant recipients (SOTR) have a 2 to 3 times increased risk of cancer especially skin cancers and lymphoproliferative disorders (1). In the general population Prostate Cancer (PC) is the most common diagnosed cancer in men (2-3). In most cases, prostate cancers are localized and eligible for curative treatments. In SOTR, PC screening remains controversial. This specific population is closely monitored and undergoes systematic PC screening. Several studies reported PC series in Renal Transplanted Recipients (RTR) (4-5-6-7) but no studies reported PC series in hepatic and cardiac transplant recipients. A metanalysis from Hevia synthesized available data on PC management in RTR (8). However, there is no study and no clear guidelines in SOTR to our knowledge. For example, Gin with a national survey about PC screening and treatment in transplant candidates showed various management in the US with many systematic screening (9). PC incidence was around 81.5 for 100000 men per year in the general population in 2018 (10). Cohort study of the US Scientific Registry of Transplant Recipients showed that the PC Standard Index Ration among SOTR was 0.93 (11). In France, 5805 patients received solid organ transplants in 2016. The average age of SOTR in France increased from 48.5 years old in 2008 to 52.0 years old in 2016 (12). With the aging of SOTR, PC incidence should increase. The aim of this study was to determine how PC in renal, hepatic and cardiac transplant recipients has been managed in our institution over the past three decades.

## **Material and Methods**

We conducted a retrospective analysis of SOTR in a single institution since the beginning of each solid organ transplant programs. All men who received a solid organ transplant (Kidney, Liver and Heart) between 1986 and December 2019 were included. In each organ transplant program, recipients were followed at least annually. PC screening associated with Digital Rectal Exam (DRE) and a PSA test were mandatory before enrolment on the transplantation list of patients over 50 year old. After transplantation, PC screening, DRE and a PSA test were performed systematically on an annual basis in recipients over 50. Because recommendations changed through time, patients were not managed the same prior to prostate biopsies. Results of DRE and PSA test could be combined with doubling PSA, PSA density, and multiparametric MRI. Ultrasonography-guide biopsies (12 to 22) were done if the DRE was abnormal or the PSA level was above 4 ng/mL following national recommendations. The Gleason Score (GS) was used for the histological staging and Clavien's score for surgical complications. Before treatment, all cases were reviewed by our multidisciplinary oncological board. Treatments were chosen according to the CCAFU (French) & EAU recommendations. This study was approved by the local ethics committee (Request N°212).

Data were collected on Excel (Microsoft®) and analysis was done with the statistics calculating software Graphpad Prism®. The Mann-Whitney t-test and the ANOVA variance analysis were used to compare continuous variables whereas the chi2 test was used to determine the differences between different qualitative series. Medians are presented with an interquartile range. To calculate SIR et SMR we used our country's public health data published in 2019 (13). Data collection followed French law concerning retrospective non-interventional studies (Bioethics Law n° 2004-800 dated 6/08/2004 modified 03/2012).

## Results

### Recipients

1565 male patients received a solid organ transplant: 1000 RTR, 359 HTR and 206 CTR. Between these men, 57 were diagnosed with PC: 35 RTR, 15 HTR and 7 CTR. Global incidence was 3.6% (Table 1). Incidence in each subgroup of organ transplant recipients were not statistically different.

Median age at transplantation was 57.7 years old (50.7-62.3) and 64.9 years old (60.3-69.2) at diagnosis. PC diagnosis was done after post transplantation annual screening (n=53), following bone pain (n=1) and after prostate transurethral resection (n=3). There were no statistical differences between groups for median time between transplantation, PC diagnosis and PSA rate before treatment.

**Table 1 : Populations characteristics**

	Global	RTR	HTR	CTR	p
<b>Number of transplant recipients</b>	1565	1000	359	206	NA
<b>Number of PC</b>	57	35 (61.4%)	15 (26.3%)	7 (12.3 %)	NA
<b>Incidence</b>	3.6%	3.7%	4.2%	3.4%	0.83
<b>PC Mortality</b>	0,19%	0.2%	0	0.48%	0.32
<b>Median age of transplantation (years old) [IQR]</b>	57.7 [50.6-62.3]	56.8 [50.5-62.8]	59 [57.7-63]	50.8 [48.9-56.7]	0.26
<b>Median age at PC diagnosis (years old) [IQR]</b>	64.9 [60.3-69.2]	65.7 [60.1- 70.6]	63.6 [60.5-66.9]	63.4 [55.2-69.7]	0.65
<b>Median time between transplantation and PC (months) [IQR]</b>	75.8 [38.5-144.2]	78.1 [39.4-168.6]	65.4 [28.1-104.8]	147.1 [67.7-190.8]	0.1
<b>Median PSA rate at diagnosis (ng/ml) [IQR]</b>	7 [5.7-12.9]	6.85 [6.2-12.2]	6.4 [4.97-13.0]	9.4 [6.8-31]	0.26

PC : Prostate Cancer; RTR : Renal Transplant Recipient; HTR : Hepatic Transplant Recipient; CTR : Cardiac Transplant Recipient; IQR : Inter Quartile Range

For RTR, the initial nephropathy was idiopathic glomerulonephritis (n=9; 25%), hepatorenal polycystic disease (n=9; 25%), IgA nephropathy (n=5; 14%), nephron-angiosclerosis (n=4; 11%), diabetic nephropathy (n=3; 9%) and other( n=5; 14%). In HTR, the liver diseases were due to alcoholic cirrhosis (n=6; 40%), alcoholic cirrhosis with hepatic-cellular carcinoma (n=4; 27%) , alcoholic cirrhosis with hepatitis C (n=2; 13%), hepatitis C (n=2; 13%) and iatrogenic (n=1; 7%). In CTR, cardiac failure were was due to myocardial infarction (n=4; 57%), unknown (n=2; 28%) and hypertension cardiomyopathy (n=1; 14%).

### Prostate cancer

cTNM stage was cT1 for 29 patients (50.9%), cT2 for 22 patients (38.6%) and cT3 for 6 patients (12.3%) (Table 2). There were more T1 stage in HTR but with no statistical difference. Gleason score rates on prostate biopsies were not different between groups.

**Table 2: cTNM and Gleason biopsies score**

TNM (clinic)	TOTAL	RTR	HTR	CTR	p
<b>T1</b>	29 (50.9%)	15 (42.9%)	11 (73.3%)	3 (42.9%)	0.13
<b>T2</b>	22 (38.6%)	17 (48.8%)	2 (13.3%)	3 (42.9%)	0.06
<b>T3</b>	6 (12.3%)	3 (8.6%)	2 (13.3%)	1 (14.3%)	0.83
<b>Gleason Score Biopsy</b>					
<b>5</b>	6 (10.5%)	5 (14.3%)	1 (6.7%)	0	GS ≤6 vs GS ≥7  p=0.17
<b>6</b>	27 (47.4%)	13 (37.1%)	11 (73.3%)	3 (42.9%)	
<b>7</b>	16 (28.1%)	13 (37.1%)	2 (13.3%)	1 (14.3%)	
<b>8</b>	6 (10.5%)	3 (8.6%)	1 (6.7%)	2 (28.6%)	
<b>Missing Data</b>	2 (3.5%)	1 (2.9%)	0	1 (14.3%)	

### Treatments (Table3)

Overall 39 patients (68.4%) underwent RP (32 (56.1%) open retropubic approach, 5 (8.8%) laparoscopic approach and 2 (3.5%) robot assisted), 2 (3.5%) patients received radiotherapy. 1 patient (1.8%) was treated by brachytherapy, 1 patient (1.8%) had radiotherapy with brachytherapy, 4 patients (7%) received hormone therapy alone, 1 patient (1.8%) had hormone therapy after HIFU. BOLA protocol was used for 5 patients (8.8%). and 2 patients (3.5%) were treated with active surveillance.

**Table 3: Prostate Cancer treatments**

	<b>TOTAL</b>	<b>RTR</b>	<b>HTR</b>	<b>CTR</b>
<b>Radical Prostatectomy (RP)</b>	39 (68.4)	25 (71.4%)	11 (73.3%)	3 (42.9%)
RP Open Retropubic	32 (56.1)	23 (65.7%)	9 (60.0%)	0
RP Laparoscopy	5 (8.8%)	0	2 (13.3%)	3 (42.9%)
RP Robot-assisted	2 (3.5%)	1 (2.9%)	0	0
<b>Radiotherapy</b>	2 (3.5 %)	1 (2.9%)	1 (6.7%)	0
<b>Radiotherapy + Hormone therapy</b>	5 (8.8%)	2 (5.7%)	0	1 (14.3%)
<b>HIFU+ Radiotherapy</b>	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0	0
<b>Brachytherapy</b>	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0	0
<b>Brachytherapy + Radiotherapy</b>	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0	0
<b>HIFU + Hormone</b>	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0	0
<b>HIFU</b>	1 (1.8%)	0	1 (6.7%)	0
<b>Hormone</b>	4 (7.0%)	2 (5.7%)	0	2 (28.6%)
<b>Active Surveillance</b>	2 (3.5%)	1 (2.9%)	0	1 (14.3%)

### *Active surveillance*

The first patient was a 56-year-old RTR. Initial PSA rate was 5.5 ng/ml and the first prostate biopsies showed 1 positive for a Gleason 6 (3+3) prostate cancer. Eight months later, mMRI was normal, PSA rate was 6.5 ng/ml and prostate biopsies showed 3 positive biopsies (2 in the left lobe and one in the right lobe) out of 12 performed. This patient was finally treated by coelioscopic radical prostatectomy. Histological analysis found a pT2c Gleason 3+3 prostate cancer. Two other patients were treated by active surveillance. A 73-year-old RTR diagnosed with a Gleason 8 (3+5) prostate cancer on 2 prostate biopsies (22 performed) and with an initial PSA rate of 6.7 ng/ml. PSA rate stayed stable around 6.5 ng/ml and the patient died 2 years after diagnosis from cardiac insufficiency. The second patient was a 70-year-old CTR. Initial PSA was 6.8 ng/ml. Twelve prostate biopsies showed on one biopsy a 1-millimetre Gleason 6 (3+3) prostate cancer with a normal mMRI. The follow up biopsies at 18 months showed one positive biopsy with a 1 millimeter Gleason 6 (3+3) prostate cancer with a normal mMRI. This patient is still on active surveillance with a stable PSA rate around 5.9 ng/ml.



## Histology

The histological results after RP were 4 pT2a (10.3%), 26 pT2c (66.7%), 6 pT3a (15.4%) and 3 pT3b (7.6%), with 7 positive (17.9%) surgical margins (R1). The GS was 5,6,7,8 and 9 in respectively 2 (5.1%), 24 (61.5%), 11 (28.2%), 1 (2.6%) and 1 (2.6%) patients. In compliance with recommendations, 13 (33.3%) lymphadenectomies (L+) was performed: only 1 (7.7%) was positive (N+). This patient was treated with additional hormone therapy. 1 patient (1.8%) underwent RP completed by radiotherapy for a local relapse. 4 complications were noted: 2 Clavien I (rectal bleeding & urinoma) and 2 Clavien II (transfusion & urinary sepsis). These results are available in Table 4.

**Table 4:** Prostatectomy results

<i>Surgical Margins</i>	<b>TOTAL</b>	<b>RTR</b>	<b>RTH</b>	<b>RTC</b>
<i>R0</i>	32 (82.1%)	22 (88.0%)	8 (72.7%)	2 (66.7%)
<i>R1</i>	7 (17.9%)	3 (12.0%)	3 (27.3%)	1 (33.3%)
<b>Lymphadenectomy n = 13</b>				
<i>N0</i>	12 (92.3%)	8 (100%)	3 (75.0%)	1 (25%)
<i>N1</i>	1 (7.7%)	0	1 (25.0%)	0
<b>pINM</b>				
<i>T2a</i>	4 (10.3%)	3 (12.0%)	0	1 (33.3%)
<i>T2b</i>	0 (0%)	0	0	0
<i>T2c</i>	26 (66.7%)	17 (68.0%)	7 (63.3%)	2 (66.7%)
<i>T3a</i>	6 (15.4%)	2 (12.0%)	4 (36.4%)	0
<i>T3b</i>	3 (7.6%)	3 (8.0%)	0	0

## Follow up

With 85.2 months follow up (46.1-115.0), 23 (40.4%) patients died. Among them 2 RTR (3.6%) & 1 CTR (1.8%) due to their PC respectively 3, 3 and 11 years after transplantation.

## Standard Incidence (SIR) and Standard Mortality Ratio (SMR)

Prostate cancer incidence in our country was 87.2 per 100000 men between 2008 and 2016 (85.7/100000 in Europe) and Prostate cancer mortality in our county was 10 for 100000 men per year between 2007 and 2014 (13). Standard Incidence Ratio (SIR) and Standard Mortality Ratio (SMR) for SOTR and by transplant recipients groups are listed in Table 5.

**Table 5 : SIR and SMR**

	Male transplanted Population	Expected prostate cancer (Incidence 87.2/100000)	Prostate cancer observed	SIR	Odd Ratio (95%IC)	p	Expected death by prostate cancer (Mortality 10/100000)	Observed death by prostate cancer	SMR	Odd Ratio (95%IC)	p
<b>SOR</b>	1565	1.36	57	41.9	43.02 [30.7 ; 60.3]	p<0.0001	0.16	3	18.75	19.2 [5.8 ; 69.8]	p<0.0001
<b>KTR</b>	1000	0.87	35	40.2	41.3 [27.7 ; 61.4]	p<0.0001	0.1	2	20	20.04 [4.4 ;91.6]	p=0.006
<b>HTR</b>	359	0.31	15	48.4	49.6 [28.8; 85.4]	p<0.0001	0.03	0	0	13.2 [0.77 ;226.4]	p=0.85
<b>CTR</b>	206	0.18	7	38.9	40.03 [18.1;85.4]	p<0.0001	0.02	1	50	48.8 [6.2 ;382.8]	p=0.0224

SOR : Solid Organ Recipient ; KTR : Kidney Transplant Recipient ; HTR : Hepatic Transplant Recipient ; CTR : Cardiac Transplant Recipient ; SIR : Standard Incidence Ratio ; SMR : Standard Mortality Ratio ; IC : Interval Confidence

## Discussion

This study is the first in Europe, to our knowledge that studies screening, diagnosis, treatment and follow up of PC in SOTR. Furthermore, this is the biggest monocentric SOTR cohort with one of the longest follow ups so far according to a recent review of the literature (8). Even for kidney transplant recipients the biggest series involved only 29 patients. Mean age of solid organ transplant recipients is increasing and was 52 years old in our country in 2016 (12). Mean age of patients on the waiting list for a solid organ transplantation was 53.7 years old in 2016 in our country and keeps increasing (12). With an aging population should we screen prostate cancer all candidates before and after a solid organ transplantation? The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group published recommendations for prostate screening among renal transplant recipients. Given the fact that no studies have demonstrated a higher rate of prostate cancer in this population, the KDIGO recommended to offer an individual screening to the renal transplant recipients following recommendations applied in the non-transplanted population (14). In daily practice in our institution, solid organ transplant recipients had at least an annual follow up with PSA testing since the beginning of the different solid organ transplantation programs in 1986. With such a systematic screening we could expect a higher incidence of prostate cancer compared to the general population and our study confirmed it. Standard Incidence Ratio was far higher in SOTR and in subgroups by organ transplanted than in the general population. In a wider cohort, Piseli found that SIR of prostate cancer in kidney transplant recipients was 1.7 with 35 prostate cancers diagnosed for 21 expected among 7217 RTR (15). In a study mixing all SOTR including lung transplant recipients, Eric (11) found that the SIR of prostate cancer was 0.92. A national survey conducted in US involving 65 renal transplantation centers reported that among 90 surgeons 89% routinely screened PC in renal transplantation candidates and 71% had set guidelines for PSA

screening. This survey did not report screening in SOTR but showed that systematic screening is probably a strong habit in medical teams taking care of transplant recipients.

In our series despite a high incidence of prostate cancer resulting from a systematic screening, our mortality rate was surprisingly higher than in the general population. A recent US SEER-Medicare analysis compared overall mortality and specific mortality in SOTR with PC adjusted by age, race, region, date, T-stage, grade, comorbidity and cancer therapy to the general population with PC. It showed a higher overall mortality but did not observed a different specific mortality (16). Hevia (8) reminded us in a review that in Kidney Transplant Recipients age at the diagnosis of PC is younger than in the general population. Kleinclauss reported in a multicentric study that at the diagnosis rate of locally invasive PC is higher in kidney transplant recipients.

Putting together all these results it is obvious that systematic screening is not an option without using modern tools. In case of abnormal DRE or increased PSA rate, it is now recommended to perform a prostate multiparametric MRI (mMRI) before first prostate biopsies. The objective is to eliminate very low and low risk prostate cancers from diagnosis. In our series compared to other national series (FRANCIM (3) and CaPSURE (17)) cT1 stage PC was increased in our centre: 50.9% vs 26.2 % (FRANCIM) and 34.9% (CaPSURE). But cT2 and cT3-T4 stages appeared to be similar: 38.6% vs 33.9 % (FRANCIM) and 50.4 % (CaPSURE) for cT3-4 8% vs 15.0% (FRANCIM) and 6.0% (CaPSURE). Having more cT1 PC at diagnosis illustrates overdiagnosis among our SOTR. mMRI and targeted biopsies are two promising tools to decreased low stage PC diagnosis.

In a recent EAU's meta-analysis, Hevia advocated radical prostatectomy as the preferred treatment for localized PC in RTR. Our study confirmed these findings that can be extended to other SOTR. In our cohort, radical prostatectomy was easily done and had good results. The positive surgical margin rate was similar to that in the literature (17.9%) and there was no specific complication especially in kidney grafts: 5.1% Clavien I vs 6.9 % for Hevia and 5.1% Clavien II vs 4.2% Clavien II for Hevia in his meta-analysis. PC seemed to be more aggressive with a high rate of pT2c (66.7%) and pT3a (15.4%). It is consistent with findings from a multicentric study by Kleinclauss (7) who found 46.7% pT2 and 23.3% pT3 prostate carcinoma in renal transplant recipients.

Prostate cancer active surveillance is barely reported in the literature. We did not find any study evaluating safety of this treatment in SOTR. In our study, we report 2 patients treated by active surveillance until last follow up and one patient initially treated by active surveillance before radical prostatectomy. With modern tools, mMRI and targeted prostate biopsies there is no evidence to counter indicate active surveillance in SOTR. In our study, it appeared to be safe in low risk PC in SOTR as well with a small number of patients and a short follow up.

## **Conclusion**

PC prevalence in SOTR remains controversial even if we might witness significant increase in the future due to an aging population. Systematic screening in male SOTR after 50 years old could not be recommended. In the last three decades we diagnosed too many low risk prostate cancers strongly increasing the SIR but failing to decrease prostate cancer related mortality. If systematic screening is hard to avoid in this specific population, mMRI and targeted prostate biopsies should improve prostate cancer management in SOTR. Radical prostatectomy whatever the technique was feasible with good results and with no more complication regardless of the solid organ transplanted. We suggest that SOTR must be treated like the general population regardless of the solid organ transplanted.

## **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest

## **References**

1. Hall, Erin C., Ruth M. Pfeiffer, Dorry L. Segev, et Eric A. Engels. « Cumulative Incidence of Cancer after Solid Organ Transplantation ». *Cancer*. 2013; 12:2300-2308.
2. Siegel, Rebecca, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, et Ahmedin Jemal. « Cancer Statistics, 2014 ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014; 64: 9-29.
3. Soulié, M., P. Grosclaude, A. Villers, F. Ménegoz, P. Schaffer, J. Mace-Lesec'h, L. Molinier, et M. Sauvage-Machelard. « A Population-Based Study on Management of Prostate Cancer in Four Regions of France ». *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2001; 4: 154-60.
4. Narváez, A., J. Suarez, L. Riera, M. Castells-Esteve, R. Cocera, et F. Vigués. « Our Experience in the Management of Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Actas Urologicas Espanolas*. 2018 ; 42 : 249-55.
5. Pettenati, Caroline, Anne-Sophie Jannot, Sophie Hurel, Virginie Verkarre, Henri Kreis, Martin Housset, Christophe Legendre, Arnaud Méjean, et Marc-Olivier Timsit. « Prostate Cancer Characteristics and Outcome in Renal Transplant Recipients: Results from a Contemporary Single Center Study ». *Clinical Transplantation*. 2016 ; 30: 964-71.
6. Carvalho, J. A., P. Nunes, P. J. Dinis, H. Antunes, B. Parada, L. Marconi, P. Moreira, et al. « Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients: Diagnosis and Treatment ». *Transplantation Proceedings*. 2017; 49: 809-12.

7. Kleinclauss, François, Marc Gigante, Yann Neuzillet, Marc Mouzin, Nicolas Terrier, Laurent Salomon, François Iborra, et al. « Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2008 ; 23 : 2374-80.
8. Hevia, Vital, Romain Boissier, Óscar Rodríguez-Faba, Claire Fraser-Taylor, Rhana Hassan-Zakri, Enrique Lledo, Heinz Regele, et al. « Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel ». *European Urology Focus*. 2018; 4 : 153-62.
9. Gin, Greg E., Jorge F. Pereira, Alan D. Weinberg, Reza Mehrazin, Susan M. Lerner, John P. Sfakianos, et Courtney K. Phillips. « Prostate-Specific Antigen Screening and Prostate Cancer Treatment in Renal Transplantation Candidates: A Survey of U.S. Transplantation Centers ». *Urologic Oncology* . 2016; 34: 57.e9-13.
10. Prashanth R. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019 ;10 : 63–89.
11. Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Joseph F. Fraumeni, Jr., Bertram L. Kasiske, Ajay K. Israni, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *JAMA*. 2011; 306: 1891–1901.
12. <https://www.agence-biomedecine.fr/rapport-annuel-REIN-2016>
13. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 ; 9: S1–155.
15. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation : results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer*. 2013 ; 49 : 336-344.
16. Liauw, Stanley L., Sandra A. Ham, Lauren C. Das, Sonali Rudra, Vignesh Packiam, Matthew Koshy, Ralph R. Weichselbaum, Yolanda T. Becker, Adam Bodzin, et Scott E. Eggener. « Prostate Cancer Outcomes Following Solid-Organ Transplantation: A SEER-Medicare Analysis ». *Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 15.
17. Cooperberg, Matthew R., Jeanette M. Broering, Mark S. Litwin, Deborah P. Lubeck, Shilpa S. Mehta, James M. Henning, Peter R. Carroll, et CaPSURE Investigators. « The Contemporary Management of Prostate Cancer in the United States: Lessons from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CapSURE), a National Disease Registry. » *J of Urology*. 2004; 171: 1393-1401.

## **V Discussion complémentaire**

### **1. Surmortalité et traitements**

Dans l'étude présentée le SMR était de 18.75 (OR 19.2 [5.8, 69.8]  $p < 0.0001$ ) chez les TOS. Néanmoins cette surmortalité n'était pas significative dans les différents sous-groupes (TCa, THe et TRe). Ceci peut s'expliquer par un défaut de puissance dû à des effectifs et un nombre d'évènements faibles.

Cette étude confirme les données connues (cf *Introduction-Généralités*) concernant la PR comme traitement standard du CP localisé chez les TOS. Au vu de la surmortalité, les autres traitements (radiothérapie, hormonothérapie et curiethérapie) peuvent trouver leur place notamment pour les patients morbides et multi-opérés. Toutefois, comme nous l'avons vu dans *Introduction-Généralités*, ces traitements sont très peu documentés.

### **2. Histologie**

Les CP localisés semblent plus agressifs au vu de cette étude et celle de Kleinclauss [57]. Nous allons nous intéresser ici au rôle potentiel de l'axe gonadique et des mTors.

Les TOS présentent un déficit de l'axe gonadotrope. Cette carence a surtout été montrée chez le TRe. Ainsi près de 66% des patients dialysés ont une carence en testostérone [74] ( $< 10$  nmol/L). Cette carence est compensée dans 75% des cas durant la première année post greffe [75]. L'hormono-dépendance du CP, initialement décrite par Huggins [76] en 1941, est à présent bien connue. Toutefois, le rôle de la testostérone dans la carcinogénèse initiale est encore mal maîtrisé [77]. La présence d'androgène est nécessaire au développement du CP dans le modèle Murin [78]. Néanmoins, la présence d'un taux élevé de testostérone n'est pas un facteur de risque de CP [79] : c'est la théorie de la saturation. L'expérience des vingt dernières années montre que la supplémentation par testostérone n'augmente pas le risque de CP chez les hommes présentant un déficit de l'axe gonadotrope [80]. Il est donc difficile de penser que l'histologie plus agressive chez les TOS soit due à une restauration de l'axe gonadotrope.

Immunosuppression et cancer sont liés à la fois sur le plan de la carcinogénèse que de sa régulation. Comme nous l'avons vu dans *Introduction-Généralités*, les TOS ne semblent pas plus à risque de CP que la population générale. Le type d'IS ne semble pas non plus avoir d'influence sur la survenue d'un CP. En revanche, une triple immunosuppression semble être associée à d'avantage de CP localement avancés et

métastatiques [81] sans lien avec l'agressivité. L'inclusion systématique des TOS dans une base de données communes pourrait, à terme, donner davantage d'éléments de réponse.

## **VI Conclusion et perspectives**

L'incidence du cancer de la prostate chez le transplanté d'organe solide reste controversée. Cette dernière devrait croître en raison du vieillissement de cette population spécifique. Au vu de ce retour d'expérience, le dépistage systématique des hommes transplantés âgés de plus de 50 ans semble entraîner un surtraitement. De plus, cette population semble plus touchée par des cancers agressifs. Cela renforce la place des biopsies ciblées, de l'IRM multiparamétrique et de la surveillance active.

La prostatectomie radicale, quelle que soit la technique utilisée, est le traitement le plus utilisé chez le transplanté d'organe solide atteint d'un cancer de prostate localisé. Ce traitement est à présent bien évalué et les résultats carcinologiques ainsi que post opératoires sont satisfaisants. Les autres traitements, même si peu étudiés, semblent avoir des résultats inférieurs à terme mais peuvent avoir une place chez le patient fragile et multi opéré.

Cette série s'avère à ce jour, hors méta analyse, la plus importante série de cancers de la prostate chez les transplantés rénaux et la première pour ce qui concerne les transplantés hépatiques et cardiaques. Au vu des effectifs totaux, la création d'une base de données nationale semble indispensable afin de pouvoir disposer de résultats plus précis sur ces questions spécifiques.

## Bibliographie

A noter que l'article présenté dans ce travail a sa propre bibliographie.

1. Piskin, T., B. Unal, et A. Eroglu. « Preemptive Kidney Transplantation: The Initial Experience of a Single Center ». *Transplantation Proceedings* 47, n° 5 (juin 2015): 1382-84.
2. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344 : 726e31
3. Rapport REIN 2017, agence de Biomédecine
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1725-30.
5. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11: 917–922
6. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 2093-2109
7. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A Study of Quality of Life and Cost-Utility of Renal Transplantation. *Kidney International*. 1996 ; 50 : 235–42.
8. Wong G, Howard K, Chapman JR, Chadban S, Cross N, Tong A, et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS ONE*. 2012 ; 7(1) : e29591.
9. Blotière P-O, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. *Nephrol Ther*. 2010 Jul. ; 6(4) : 240–7.
10. Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U. Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res* 2003 ; 12 : 103-115
11. Boini S, Bloch J, and Briancon S. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale - Rapport Qualité de vie – REIN - Volet Dialyse 2005. 2008. Accessible à : [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_qv\\_greffe\\_v1.18\\_16122009.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_qv_greffe_v1.18_16122009.pdf) .



12. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhanelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011 ; 43 : 376-379
13. Goldstein L, Graham N, Burwinkle T, Warady B, Farrah R, Varni JW. Health-related quality of life in pediatric patient with ESRD. *Pediatr Nephrol*, 2006 ; 21 : 846-50.
14. Agence de Bio Médecine ; Activité du prélèvement et de la greffe d'organes en 2018 une baisse limitée grâce à la mobilisation des professionnels de santé.
15. Medin, C., C. G. Elinder, B. Hylander, B. Blom, et H. Wilczek. « Survival of Patients Who Have Been on a Waiting List for Renal Transplantation ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15, n° 5 (mai 2000) :701-4.
16. *Règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes*, Code de la santé publique L. 1418-1, 17 octobre 2018.
17. Houssel-Debry, P., M. Latournerie, M. Rayar, C. Jezequel, C. Camus, L. Sulpice, V. Desfourneaux, H. Jeddou, A. Merdrignac, et K. Boudjema. « EMC : Transplantation hépatique chez l'adulte ».
18. Wiesner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 91-96
19. Latrémouille, Christian, Alain Carpentier, Pascal Leprince, Jean-Christian Roussel, Bernard Cholley, Elodie Boissier, Eric Epailly, Antoine Capel, Piet Jansen, et David M. Smadja. « A Bioprosthetic Total Artificial Heart for End-Stage Heart Failure : Results from a Pilot Study ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 37, n° 1 (2018) : 33-37.
20. Cowppli-Bony, Anne, Marc Colonna, Karine Ligier, Valérie Jooste, Gautier Defossez, Alain Monnereau, le Réseau Francim, et Réseau des registres de cancer Francim. « [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France : Incidence, survival and prevalence] ». *Bulletin Du Cancer* 106, n° 7-8 (août 2019) :617-34.
21. Rapport INCA 2018, Institut National du Cancer.
22. Tuppin P, Leboucher C, Dougé M, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Descotes JL, et al. Dépistage individuel du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus, France, 2009-2015. Données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016 ;(39-40) :700-6.
23. Mottet, Nicolas, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, Erik Briers, Marcus G. Cumberbatch, Maria De Santis, Nicola Fossati, et al. « EAU-ESTRO-SIOG

Guidelines on Prostate Cancer. Part 1 : Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent ». *European Urology* 71, n° 4 (2017) : 618-29.

24. Grosclaude, P., A. Belot, L. Daubisse Marliac, L. Remontet, N. Leone, N. Bossard, M. Velten, et réseau Francim. « [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011] ». *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie* 25, n° 9 (juillet 2015) : 536-42.
25. Rébillard, X., P. Grosclaude, N. Leone, M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, et al. « [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France] ». *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie* 23 Suppl 2 (novembre 2013) : S57-65.
26. Salomon, L., C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, C. Hennequin, P. Mongiat-Artus, et al. « [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer] ». *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie* 23 Suppl 2 (novembre 2013) : S69-101.
27. Jehannin Ligier K, Molinie F, Defossez G, Daubisse Marliac L, Dantony E, Uhry Z, Remontet L, Bossard N. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2017. 80p.
28. Guillemin, Aude, Benoît Rousseau, Cindy Neuzillet, Charlotte Joly, Helene Bousson, Philippe Grimbert, Philippe Compagnon, Christophe Duvoux, et Christophe Tournigand. « [De novo cancer after solid organ transplantation : Epidemiology, prognosis and management] ». *Bulletin Du Cancer* 104, n° 3 (mars 2017) : 245-57.
29. Engels, Eric A., Ruth M. Pfeiffer, Joseph F. Fraumeni, Bertram L. Kasiske, Ajay K. Israni, Jon J. Snyder, Robert A. Wolfe, et al. « Spectrum of Cancer Risk among US Solid Organ Transplant Recipients ». *JAMA* 306, n° 17 (2 novembre 2011) : 1891-1901
30. Vajdic, Claire M., et Marina T. van Leeuwen. « Cancer Incidence and Risk Factors after Solid Organ Transplantation ». *International Journal of Cancer* 125, n° 8 (15 octobre 2009) : 1747-54
31. Grulich, Andrew E., Marina T. van Leeuwen, Michael O. Falster, et Claire M. Vajdic. « Incidence of Cancers in People with HIV/AIDS Compared with Immunosuppressed Transplant Recipients: A Meta-Analysis ». *Lancet (London, England)* 370, n° 9581 (7 juillet 2007) : 59-67
32. Shiels, Meredith S., Glenn Copeland, Marc T. Goodman, Janna Harrell, Charles F. Lynch, Karen Pawlish, Ruth M. Pfeiffer, et Eric A. Engels. « Cancer Stage at Diagnosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus and Transplant Recipients ». *Cancer* 121, n° 12 (15 juin 2015) : 2063-71.

33. Guichard, G., H. Wallerand, H. Bittard, J. M. Chalopin, et F. Kleinclauss. « [Urologic cancer in patients with kidney transplantation] ». *Progres En Urologie : Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie* 16, n° 1 Suppl (février 2006) : 16-18.
34. Taylor AE, Shuster S: Skin cancer after renal transplantation : the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1992; 72 : 115-119.
35. Swinnen, L. J., M. R. Costanzo-Nordin, S. G. Fisher, E. J. O'Sullivan, M. R. Johnson, A. L. Heroux, G. J. Dizikes, R. Pifarre, et R. I. Fisher. « Increased Incidence of Lymphoproliferative Disorder after Immunosuppression with the Monoclonal Antibody OKT3 in Cardiac-Transplant Recipients ». *The New England Journal of Medicine* 323, n° 25 (20 décembre 1990) : 1723-28
36. Liss, Michael A., Lanette Rickborn, John DiGiovanni, Dean Bacich, Linda A. DeGraffenried, Manish Parihar, Ian M. Thompson, et Zelton Dave Sharp. « MTOR Inhibitors for Treatment of Low-Risk Prostate Cancer ». *Medical Hypotheses* 117 (août 2018) : 63-68
37. Tien AH, Xu L, Helgason CD: Altered immunity accompanies disease progression in a mouse model of prostate dysplasia. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 2947-2955
38. Hanna, Fayez, Ajay Prakash, Ebony Allan, et Alhossain A Khalafallah. « Successful treatment of concomitant metastatic prostate cancer and B-cell non-Hodgkin's lymphoma with R-EPOCH chemotherapy regimen and antiandrogen therapy ». *BMJ Case Reports* 2018 (16 mars 2018).
39. Rozet, F., C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, P. Mongiat-Artus, et al. « Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate ». *Progrès en Urologie* 27 (novembre 2016). S95-143.
40. Sanda, Martin G., Jeffrey A. Cadeddu, Erin Kirkby, Ronald C. Chen, Tony Crispino, Joann Fontanarosa, Stephen J. Freedland, et al. « Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I : Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options ». *The Journal of Urology* 199, n° 3 (2018) : 683-90.
41. Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104(2) :125—32.
42. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012 ; 366(11) :981—90.
43. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016 ; 374(18) : 1795—6.

44. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017 ; 167(7) : 449—55.
45. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugoson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborgrandomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015 ; 68(3) : 354—60.
46. Transplantation rénale : Accès à la liste d'attente nationale. HAS 2015
47. Al Bugami M, Kiberd B. Malignancies : pre and post transplantations strategies. *Transplant Rev (Orlando)*. Apr 2014 ; 28(2) :76-83.
48. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001 ; 1 : 3-95
49. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation : consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Can Med Assoc J* 2005 ; 173 : S1-S25.
50. CARI Guidelines. Recipient assessment for transplantation. Available from [http://www.cari.org.au/trans\\_recipient\\_suitability\\_underdev.php](http://www.cari.org.au/trans_recipient_suitability_underdev.php) ; 2011.
51. European Best Practice Guidelines (EBPG). Section I : evaluation, selection and preparation of the potential renal transplant candidate. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 3-38
52. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. HAS 2007
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009 ; 9(Suppl 3) : S1–S157
54. Gin, Greg E., Jorge F. Pereira, Alan D. Weinberg, Reza Mehrazin, Susan M. Lerner, John P. Sfakianos, et Courtney K. Phillips. « Prostate-Specific Antigen Screening and Prostate Cancer Treatment in Renal Transplantation Candidates : A Survey of U.S. Transplantation Centers ». *Urologic Oncology* 34, n° 2 (février 2016) : 57.e9-13.
55. Hevia, Vital, Romain Boissier, Óscar Rodríguez-Faba, Claire Fraser-Taylor, Rhana Hassan-Zakri, Enrique Lledo, Heinz Regele, et al. « Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel ». *European Urology Focus* 4, n° 2 (1 mars 2018) : 153-62.

56. Narváez, A., J. Suarez, L. Riera, M. Castells-Esteve, R. Cocera, et F. Vigués. « Our Experience in the Management of Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Actas Urologicas Espanolas* 42, n° 4 (mai 2018) : 249-55.
57. Kleinclauss, François, Marc Gigante, Yann Neuzillet, Marc Mouzin, Nicolas Terrier, Laurent Salomon, François Iborra, et al. « Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2008 ; 23 : 2374-80.
58. Mouzin, Marc, Jean-Marc Bachaud, Nassim Kamar, Xavier Gamé, Christophe Vaessen, Pascal Rischmann, Lionel Rostaing, et Bernard Malavaud. « Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Localized Prostate Cancer in Kidney Transplant Recipients ». *Transplantation* 78, n° 10 (27 novembre 2004) : 1496-1500
59. Rosenfelder, Nicola, Richard Corbett, Michelle Long, Carole Meehan, Neill Duncan, Vincent Khoo, et Nicholas Van As. « Intensity Modulated Radiation Therapy Allows Prostate and Dose-Escalated Pelvic Radical Radiation Therapy after Renal Transplantation ». *Practical Radiation Oncology* 5, n° 3 (juin 2015) : e207-213.
60. Beydoun, Nadine, Joseph Bucci, et David Malouf. « Iodine-125 Prostate Seed Brachytherapy in Renal Transplant Recipients: An Analysis of Oncological Outcomes and Toxicity Profile ». *Journal of Contemporary Brachytherapy* 6, n° 1 (mars 2014) : 15-20.
61. Rivero-Belenchón, I., I. Osmán-García, C. B. Congregado-Ruíz, P. Cabrera-Roldán, M. J. Jiménez-Torres, M. Baeza-Trujillo, G. Lendínez-Cano, et al. « Low-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Brachytherapy* 17, n° 5 (octobre 2018) : 808-15.
62. Gojdic, M., Z. Zilinska, I. Krajcovicova, P. Lukacko, J. Grezdo, B. Obsitnik, J. Breza, et B. Trebaticky. « Radiotherapy of Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients: Single-Center Experience ». *Neoplasma* 66, n° 1 (15 janvier 2019) : 155-59
63. Tasaki, M., T. Kasahara, M. Kaidu, G. Kawaguchi, N. Hara, K. Yamana, R. Maruyama, et al. « Low-Dose-Rate and High-Dose-Rate Brachytherapy for Localized Prostate Cancer in ABO-Incompatible Renal Transplant Recipients ». *Transplantation Proceedings* 51, n° 3 (avril 2019) : 774-78
64. Iizuka, J., Yas Hashimoto, Yai Hashimoto, T. Kondo, T. Takagi, T. Nozaki, T. Shimizu, et al. « Efficacy and Feasibility of Low-Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients ». *Transplantation Proceedings* 48, n° 3 (avril 2016) : 910-13.
65. Coombs, Catherine Callaghan, Kara Hertzfeld, et William Barrett. « Outcomes in Transplant Patients Undergoing Brachytherapy for Prostate Cancer ». *American Journal of Clinical Oncology* 35, n° 1 (février 2012) : 40-44

66. Carvalho, J. A., P. Nunes, P. J. Dinis, H. Antunes, B. Parada, L. Marconi, P. Moreira, et al. « Prostate Cancer in Renal Transplant Recipients: Diagnosis and Treatment ». *Transplantation Proceedings* 49, n° 4 (mai 2017): 809-12.
67. Pettenati, Caroline, Anne-Sophie Jannot, Sophie Hurel, Virginie Verkarre, Henri Kreis, Martin Housset, Christophe Legendre, Arnaud Méjean, et Marc-Olivier Timsit. « Prostate Cancer Characteristics and Outcome in Renal Transplant Recipients : Results from a Contemporary Single Center Study ». *Clinical Transplantation* 30, n° 8 (2016) : 964-71.
68. Kessler M, Jay N, Molle R et al: Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int* 2006 ; 19: 908.
69. Cormier L, Lechevallier E, Barrou B et al: Diagnosis and treatment of prostate cancers in renaltransplant recipients. *Transplantation* 2003 ; 75 : 237
70. Sheil AG : Patterns of malignancies following renal transplantation. *Transpl Proc* 1999 ; 31 : 1263
71. Vitiello GA, Sayed BA, Wardenburg M et al: Utility of prostate cancer screening in kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 2157.
72. Aminsharifi, Alireza, Ross Simon, Thomas J. Polascik, Cary N. Robertson, Debra L. Sudan, Bradley H. Collins, et Judd W. Moul. « Evaluation and Active Treatment versus Active Surveillance of Localized Prostate Cancer in Renal Transplant Patients in the Era of Low and Very Low Risk Prostate Cancer ». *The Journal of Urology* 202, n° 3 (2019) : 469-74.
73. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
74. O. Gungor et al., "Endogenous Testosterone and Mortality in Male Hemodialysis Patients: Is It the Result of Aging?," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 11, pp. 2018–2023, Nov. 2010.
75. P. Iglesias, J. J. Carrero, and J. J. Díez, "Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options," *J. Nephrol.*, vol. 25, no. 1, pp. 31–42, 2012.
76. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effet of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941 ; 1 : 293
77. Morgentaler, Abraham. « Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth ». *European Urology* 50, n° 5 (novembre 2006) : 935-39

78. Pollard, M., et P. H. Luckert. « The Inhibitory Effect of 4-Hydroxyphenyl Retinamide (4-HPR) on Metastasis of Prostate Adenocarcinoma-III Cells in Lobund-Wistar Rats ». *Cancer Letters* 59, n° 2 (août 1991) : 159-63.
79. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk : A pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004 ;108 : 418-24.
80. Dupree, James M., Gavin M. Langille, Mohit Khera, et Larry I. Lipshultz. « The Safety of Testosterone Supplementation Therapy in Prostate Cancer ». *Nature Reviews. Urology* 11, n° 9 (septembre 2014) : 526-30
81. Kleinclauss F, Gigante M, Mouzin M, Salomon L, Iborra F, Petit J, Cormier L, Lechevallier E : Triple immunosuppressive regimen is a risk factor for locally advanced or metastatic prostate cancer. *Am J Transplant* 2006 ; 6: 240

# Annexes

## Annexe 1 : Tumeurs solides : Cas incidents / décès estimés, taux d'incidence / de mortalité (TSM(1)) par localisation selon INCA 2018 [21]

	Incidence				Mortalité			
	Situation en 2018		Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%]		Situation en 2018		Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%]	
	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence <sup>(1)</sup>	1990-2018	2010-2018	Nombre de décès	Taux de mortalité <sup>(1)</sup>	1990-2018	2010-2018
<b>Lèvre-bouche-pharynx<sup>(2)</sup></b>	10 055	18,3	-2,6 [-2,8 ; -2,5]	-1,9 [-2,4 ; -1,4]	2 898	4,9	-3,5 [-3,7 ; -3,4]	-2,8 [-3,2 ; -2,5]
<b>Oesophage<sup>(2)</sup></b>	4 251	6,8	-2,7 [-3,0 ; -2,5]	-1,9 [-2,5 ; -1,2]	2 851	4,3	-3,4 [-3,5 ; -3,3]	-2,9 [-3,3 ; -2,5]
<b>Estomac</b>	4 264	6,3	-2,3 [-2,5 ; -2,1]	-2,3 [-2,7 ; -1,9]	2 794	3,9	-2,9 [-3,0 ; -2,8]	-2,3 [-2,6 ; -2,0]
<b>Intestin grêle<sup>(3)</sup></b>	974	1,6	2,3 [1,8 ; 2,8]	2,2 [1,6 ; 2,8]	-	-	-	-
<b>Côlon-rectum<sup>(2)</sup></b>	23 216	34,0	-0,6 [-0,7 ; -0,5]	-1,4 [-1,7 ; -1,1]	9 209	11,5	-1,6 [-1,7 ; -1,6]	-1,8 [-2,1 ; -1,6]
Côlon	14 597	20,7	-0,3 [-0,4 ; -0,2]	-1,1 [-1,5 ; -0,8]	-	-	-	-
Rectum	8 249	12,7	-1,0 [-1,2 ; -0,9]	-1,9 [-2,3 ; -1,5]	-	-	-	-
Anus	479	0,8	1,5 [0,7 ; 2,2]	3,3 [1,5 ; 5,1]	-	-	-	-
<b>Foie</b>	8 150	12,5	1,6 [1,4 ; 1,8]	0,4 [-0,1 ; 0,9]	6 303	9,0	-0,5 [-0,6 ; -0,4]	-0,7 [-1,0 ; -0,4]
<b>Vésicule et voies biliaires<sup>(4)</sup></b>	1 533	2,1	1,1 [0,7 ; 1,5]	1,1 [0,7 ; 1,5]	-	-	-	-
<b>Pancréas</b>	7 301	11,0	2,7 [2,5 ; 2,9]	2,6 [2,0 ; 3,1]	5 790	8,2	0,3 [0,2 ; 0,4]	0,4 [0,2 ; 0,7]
<b>Fosses nasales, sinus et oreilles<sup>(5)</sup></b>	552	1,0	-0,7 [-1,4 ; -0,1]	-0,7 [-2,2 ; 0,9]	-	-	-	-
<b>Larynx</b>	2 753	4,8	-3,1 [-3,4 ; -2,8]	-2,8 [-3,5 ; 2,1]	819	1,2	-6,3 [-6,5 ; -6,1]	-5,5 [-6,0 ; -4,9]
<b>Poumon<sup>(2)</sup></b>	31 231	50,5	-0,1 [-0,2 ; 0,0]	-0,3 [-0,6 ; 0,0]	22 761	34,7	-1,2 [-1,2 ; -1,1]	-1,6 [-1,8 ; -1,5]
Adénocarcinomes	15 293	26,2	3,9 [3,7 ; 4,1]	2,4 [2,0 ; 2,9]	-	-	-	-
Carcinomes épidermoïdes	7 331	11,3	-2,9 [-3,1 ; -2,7]	-2,4 [-2,9 ; -1,9]	-	-	-	-
Cancers à petites cellules	3 363	5,5	-0,9 [-1,2 ; -0,6]	-0,9 [-1,5 ; -0,2]	-	-	-	-
<b>Mélanome de la peau</b>	7 886	14,2	4,0 [3,7 ; 4,2]	3,4 [2,7 ; 4,0]	1 135	1,7	0,9 [0,7 ; 1,1]	0,1 [-0,4 ; 0,7]
<b>Sarcome<sup>(2,3)</sup></b>	2 658	5,2	0,1 [-0,3 ; 0,4]	-1,2 [-2,1 ; -0,2]	-	-	-	-
<b>Pénis<sup>(2)</sup></b>	449	0,7	0,0 [NC]	0,0 [NC]	-	-	-	-
<b>Prostate<sup>(4)</sup></b>	50 430 <sup>(4)</sup>	81,5 <sup>(4)</sup>	2,2 <sup>(4)</sup> [2,1 ; 1,3]	-3,5 <sup>(4)</sup> [-3,9 ; -3,1]	8 115	7,9	-2,8 [-2,8 ; -2,7]	-3,7 [-3,9 ; -3,5]
<b>Testicule<sup>(2)</sup></b>	2 769	8,7	2,6 [2,2 ; 2,9]	2,7 [1,8 ; 3,5]	86	0,2	-2,2 [-2,7 ; -1,6]	-1,1 [-2,4 ; 0,3]
<b>Rein<sup>(2)</sup></b>	10 254	17,1	1,7 [1,5 ; 1,9]	1,8 [1,4 ; 2,2]	3 818	5,0	0,3 [0,2 ; 0,4]	1,3 [0,9 ; 1,6]
<b>Vessie</b>	10 626	14,3	-0,7 [-0,8 ; -0,5]	-0,3 [-0,7 ; 0,1]	4 112	4,7	-1,4 [-1,5 ; -1,3]	-1,5 [-1,8 ; -1,2]
<b>Mélanome de l'uvée<sup>(2)</sup></b>	240	0,4	-0,1 [-1,0 ; -0,8]	-1,3 [-3,3 ; 0,7]	-	-	-	-
<b>Système nerveux central<sup>(2)</sup></b>	3 280	6,7	0,8 [0,6 ; 1,1]	0,6 [0,2 ; 1,1]	2 346	4,3	0,3 [0,2 ; 0,5]	0,9 [0,5 ; 1,3]
<b>Thyroïde<sup>(2)</sup></b>	2 600	5,6	4,4 [3,9 ; 4,8]	2,3 [1,3 ; 3,3]	159	0,2	-1,9 [-2,2 ; -1,5]	-1,6 [-2,4 ; -0,9]
<b>Tous cancers</b>	204 583	330,2	0,1 [0,1 ; 0,2]	-1,4 [-1,6 ; -1,3]	89 621	123,8	-1,8 [-1,8 ; -1,8]	-2,0 [-2,1 ; -2,0]

Sources : Incidence : Données des registres des cancers du réseau Francim ; Mortalité : Données du CépiDc - Inserm. Pour chaque site, sous-site et sous-type, la liste des codes sélectifs est présentée dans le chapitre matériel et méthode du rapport.

<sup>(1)</sup> TSM : Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimés par 100 000 personnes-années.

<sup>(2)</sup> Site présentant des subdivisions par sous-sites topographiques/sous-types histologiques (avertissement : la somme des estimations des sous-sites/sous-types peut différer légèrement de celle du site - voir méthode).

<sup>(3)</sup> Nouveaux site par rapport à la précédente étude de 1980-2012 [1].

<sup>(4)</sup> L'estimation pour l'incidence du cancer de la prostate porte sur l'année 2015 et les variations annuelles moyennes recouvrent les périodes 1990-2015 ou 2010-2015 (voir méthode).

IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %  
NC : Non calculé

Légende : Variation annuelle moyenne 1990-2018 ou 2010-2018





	Faible risque	risque intermediaire	haut risque
Stade clinique	≤T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	≤6	7	>7
PSA sérique(ng/ml)	<10	>10 et <20	>20

### **Salle Guillaumet 1**

#### **Greffes difficiles, complications chirurgicales**

##### **Modérateurs : Julien Branchereau (Nantes)**

##### **O10 - Etude de l'impact combiné à long terme des durées d'ischémie froide et d'ischémie chaude en transplantation rénale**

A. Delay (Saint-Etienne), N. Maillard, E. Alamartine, C. Mariat

##### **O11 - Impact des atteintes précoces des organes à distance associées à l'ischémie-reperfusion en transplantation hépatique**

F. Faitot (Strasbourg), C. Besch, PA. Addeo, ML. Woehl-Jaeglé, B. Ellero, IJ. Namer, L. Serfaty, P. Bachellier

##### **O12 - Impact de l'obésité en transplantation rénale en France : étude de cohorte prospective à partir des registres REIN et CRISTAL entre 2008 et 2014**

C. Greze (Clermont-Ferrand), C. Garrouste, B. Pereira, J. Aniort, AE. Heng

##### **O13 - Traitement anticoagulant et complications hémorragiques chez les patients en attente de transplantation hépatique**

D. Erard-Poinsot, JM. Giard, P. Willems, A. Chehade, M. Bergère, M. Bilodeau, C. Vincent, D. Marleau, H. Castel, J. Bissonette, B. Willems, D. Fenyves, D. Corsilli, JP. Villeneuve, J. Dumortier (Lyon), G. Huard

##### **O14 - La biopsie de greffon rénal percutanée coaxiale, une alternative à la biopsie transjugulaire pour les patients à haut risque hémorragique.**

J. Olagne (Strasbourg), I. Enescu, N. Cognard, G. Gautier, M. Joly, P. Perrin, S. Caillard, B. Moulin

##### **O15 - Évaluation du traitement de première intention du reflux vésico-urétéral par injection endoscopique de polydiméthylsiloxane chez 103 transplantés rénaux en prévention des récurrences de pyélonéphrites aiguës du greffon.**

T. Caës, S. Bouye (Lille), B. Renard, P. Puech, C. Noel, A. Villers, L. Nisson

##### **O16 - Endoprothèses double J Magnetic Black-Star® en transplantation rénale : étude comparative des coûts et valorisation versus une endoprothèse double J standard**

F. Sallusto (Toulouse), P. Rischmann, T. Prudhomme, I. Labadens, C. Danet, X. Game, N. Doumerc, M. Roumiguie, C. Moreau, L. Esposito, A. Del Bello, N. Kamar, M. Soulie

##### **O17 - Cancer de prostate en transplantation d'organe solide**

J. Waeckel (Caen), K. Ait Said Kheirra, M. Aitieri, A. Bellin, X. Tillou

##### **O18 - Pronostic global, rénal et immunologique des transplantés rénaux admis en réanimation au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse**

D. Guinault (Toulouse), A. Del Bello, O. Cointault, L. Lavayssière, M. Nogier, L. Esposito, A. Hebral, O. Roques, N. Kamar, S. Faguer

#### Annexe 4 : Article en langue française

Surdiagnostic du cancer de la prostate en transplantation d'organes solides :

Leçons des trente dernières années.

Thibaut Waeckel<sup>1</sup>, Khelifa Ait Said<sup>1</sup>, Mario Altieri<sup>2</sup>, Annette Belin<sup>3</sup>,

Arnaud Doerfler<sup>4</sup>, Xavier Tillou<sup>1</sup>

1. Service d'urologie, CHU de Caen
2. Service d'hépatologie, CHU de Caen
3. Service de Cardiologie, CHU de Caen
4. Service d'urologie, CHU Brugman de Bruxelles

#### **Résumé**

**Introduction** : Le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Les transplantés d'organes solides (TOS) vieillissent : l'incidence du CP va donc croître au sein de cette population. Le but de ce travail est de déterminer rétrospectivement si le CP chez les transplantés rénaux (TRe), hépatiques (THE) et cardiaque (TCa) peut être traité comme pour la population générale.

**Méthode** : Ce travail étudie de façon monocentrique et rétrospective à partir des dossiers de patients les diagnostics de CP chez les TRe, THE et TCa depuis 1989. Tous les TOS ont été suivis annuellement par toucher rectal et PSA.

**Résultats** : 57 CP ont été diagnostiqués sur 1 565 TOS hommes (3.6%) : 35 TRe, 15 THE et 7 RTc soit un taux d'incidence standardisé (SIR) de 41.9. L'âge moyen au diagnostic était de 64.5 ans (60.5 – 69.2) et l'intervalle moyen transplantation – diagnostic était de 95.7 mois (39.0-139.5). Le PSA médian était de 7.0 ng/mL (6.2-13.0). Les stades clinique T1, T2 et T3 ont respectivement été retrouvés chez 29, 22 et 6 patients. Le diagnostic a été réalisé par dépistage pour 54 patients), sur copeaux de résection de prostate chez 3 patients, après prostatite pour 1 patient ou dans le cadre de douleurs osseuses chez 1 patient. Deux patients sont actuellement en surveillance active. 39 (68%) patients (25 TRe, 11 THE & 3 TCa) ont été traités par prostatectomie radicale (PR). L'anatomopathologie mettait en évidence 30 pT2 et 9 pT3 avec 7 marges chirurgicales positives. Le score de Gleason était de 5, 6, 7, 8 et 9 chez respectivement 2, 24, 11, 1 et 1 patients. Avec un suivi médian de 85.2 mois (46.1-115.0). 23 (40.4 %) sont décédés de leur PC dont 2 (3.6%) TRe et 1 (1.8%) TCa.

**Conclusion** : Le dépistage systématique des TOS masculins après 50 ans ne peut être recommandé. Ces trente dernières années nous avons diagnostiqué beaucoup trop de CP de faible risque ce qui augmente le SIR mais ne réduit pas la mortalité spécifique. Les TOS devraient avoir un dépistage individualisé avec un IRM en première intention lorsque le PSA est augmenté. Le traitement du CP doit ensuite être réalisé comme pour la population générale.

Mots clés : cancer de la prostate, transplantation, dépistage du cancer, prostatectomie, surveillance active

## Introduction

Les transplantés d'organes solides (TOS) ont 2 à 3 fois plus de risque de néoplasie. Ce sur-risque concerne surtout les néoplasies cutanées et hématologiques (1). Dans la population générale le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme (2-3). Dans la plupart des cas, le CP est localisé et éligible à un traitement curatif. Chez les TOS, le diagnostic précoce reste controversé. Cette population spécifique est surveillée de façon rapprochée par un PSA annuel. De nombreuses séries ont étudié le CP chez les transplantés rénaux (TRe) (4-5-6-7) mais aucune n'a été réalisée ni chez les transplantés hépatiques (The) ni cardiaques (TCa). Une méta-analyse de Hevia synthétise les données disponibles du CP chez les TRe (8). Toutefois, il n'existe pas à notre connaissance de recommandation spécifique au CP chez les TOS. Par exemple, Gin via un questionnaire national concernant le diagnostic précoce du CP et son traitement chez les candidats à une transplantation montre qu'il existe aux Etats Unis de nombreux protocoles avec dépistage systématique ou non (9). L'incidence du CP était de l'ordre de 81.5 pour 100 000 hommes par an dans la population générale en 2018 (10). Une étude de cohorte du registre des TOS aux Etats Unis a montré que l'incidence standardisée (SIR) chez les TOS était de 0.93 (11). En France 5 805 patients ont été greffés d'un organe solide en 2016. L'âge moyen des TOS a augmenté en France de 48,5 ans en 2008 à 52,0 ans en 2016 (12). Avec le vieillissement des TOS, l'incidence du PC devrait croître. Le but de cette étude est de déterminer comment les CP ont été traités chez les transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques (TRe, The et TCa) dans notre centre ces trente dernières années.

## Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les TOS suivis dans notre centre depuis le début de chaque programme de transplantation. Tous les hommes ayant eu une transplantation (rein, foie ou cœur) entre 1986 et décembre 2019 ont été inclus. Chaque patient était suivi à minima annuellement. Pour les patients âgés de plus de 50 ans, le diagnostic précoce du CP, associant un toucher rectal (TR) et le dosage du PSA, était systématique à l'inscription sur liste d'attente et lors de leur suivi post greffe annuel. Du fait de l'évolution des recommandations, les biopsies n'ont été pas réalisées au même moment. Les résultats du TR et du PSA peuvent être combinés ou non au temps de doublement du PSA, à la densité du PSA et aux résultats d'une IRM multiparamétrique. Les biopsies échoguidées (12 à 22) étaient réalisées en cas de TR anormal ou d'un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL comme l'indique les recommandations nationales. Le Score de Gleason (GS) est utilisé pour le score histologique. Les complications ont été analysées selon la classification de Clavien. Avant un traitement, tous les dossiers étaient revus en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement était alors choisi en suivant les recommandations du CCAFU (France) et de l'EAU (Europe). Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique locale (Demande N°212).

Les données ont été collectées via Excel (Microsoft®) et les analyses statistiques réalisées avec le logiciel Graphpad Prism®. Le t-test de Mann-Whitney et l'analyse de variance ANOVA ont été utilisés pour comparer les variables continues de la même façon que le test  $\chi^2$  analyse est utilisé pour analyser les différences entre plusieurs séries qualitatives. Afin de calculer le SIR et l'index de mortalité standardisé (SMR) nous avons utilisé les données nationales publiées en 2019 (13). La collecte des données respecte la législation française concernant les études rétrospectives non interventionnelles (Lois de Bioéthiques N°2004-800 publiées le 06/08/2004 modifiées en mars 2012).

## Résultats

### Population

1 565 hommes ont été transplantés d'organes solides (TOS) sur la période d'inclusion : 1 000 TRe, 359 The et 209 TCa. 57 CP ont été diagnostiqués chez 35 TRe, 15 The et 7 TCa. L'incidence globale est donc de 3.6% (Table 1 disponible dans le corps de thèse). L'incidence de chaque sous-groupe n'était pas significativement différente.

L'âge moyen au moment de la transplantation était de 57.5 ans (50.7-62.3) et de 64.9 ans (60.3-69.2) lors du diagnostic du CP. Ce dernier a été réalisé lors d'un bilan annuel systématique post transplantation (n=53), suite à des douleurs osseuses (n=1) ou après résection transurétrale de prostate (n=3). Le temps médian entre la transplantation, le diagnostic et le taux de PSA avant le traitement n'était pas significativement différent d'un sous-groupe à un autre.

Pour les TRe, la néphropathie initiale était une glomérulopathie idiopathique (n=9, 25%), une polykystose hépatorenale (n=9, 25%), une néphro-angiosclérose (n=4, 11%), une néphropathie diabétique (n=3, 9%) ou autres (n=5, 14%). Pour les The, l'insuffisance hépatique était due à une cirrhose alcoolique (n=6, 40%), une cirrhose alcoolique associée à un carcinome hépato-cellulaire (n=4, 27%), une cirrhose alcoolique associée à une hépatite C (n=2, 13%) ou idiopathique (n=1, 7%). Pour les TCa, la défaillance cardiaque faisait suite à infarctus du myocarde (n=4, 57%), inconnue (n=2, 28%) ou une cardiopathie hypertensive (n=1, 14%).

### *Prostate cancer*

Le stade cTNM était un cT1 pour 29 patients (50.9%), cT2 pour 22 patients (38.6%) et cT3 pour 6 patients (12.3%) (Table 2). Le nombre de T1 était plus important chez les THe. Cependant l'écart n'était pas significatif. Le score de Gleason mis en évidence sur les biopsies prostatiques n'était pas non plus significativement différent entre les sous-groupes.

### *Traitements (Table 3)*

39 patients ont été traités une prostatectomie radicale (PR) (32 (56.1%) par voie ouverte rétro-pubienne, 5 (8.8%) par voie coelioscopique, 2 (3.5%) par coelioscopie robot assistée, et 2 (3.5%) par radiothérapie. 1 patient (1.8%) a eu de la curiethérapie, 4 patients (7%) ont reçu une hormonothérapie seule, 1 patient (1.8%) a eu une hormonothérapie après de l'HIFU. Le protocole BOLA a été utilisé chez 5 patients (8.8%). Enfin 2 patients ont été traités par surveillance active.

### *Surveillance active*

Le premier patient était un RTe de 56 ans. Son taux de PSA initial était de 5.5 ng/mL. Lors de la première série de biopsies, 1 était positive à un CP Gleason 6 (3+3). Huit mois plus tard, l'IRM était normale, le taux de PSA était de 6.5 ng/mL et, sur les 12 biopsies de prostate réalisées, 3 étaient positives (deux dans le lobe gauche et une dans le lobe droit). Ce patient a été finalement traité par PR par coelioscopie. L'analyse anatomopathologique a mis en évidence un adénocarcinome pT2c Gleason 6 (3+3). Deux autres patients ont été suivis par surveillance active. Un TRe de 73 ans diagnostiqué avec un CP Gleason 8 (3+5) sur 2 des 22 biopsies réalisées et avec un taux de PSA initial de 6.7 ng/mL. Le PSA est resté stable autour de 6.5 ng/mL et le patient est décédé deux ans plus tard d'une insuffisance cardiaque. Le second patient était un TCa de 70 ans. Le PSA initial était de 6.8ng/mL. Sur les douze biopsies de prostate réalisées, seul un millimètre d'une biopsie a mis en évidence un CP Gleason 6 (3+3). L'IRM initiale était normale. Les biopsies et l'IRM de suivi à 18 mois ont été identiques. Ce patient est encore en surveillance active à ce jour. Il a un PSA stable de l'ordre de 5,9 ng/ml.

### *Anatomopathologie*

L'anatomopathologie après PR était 4 pT2a (10.3%), 26 pT2c (66.7%), 6 pT3a (15.4%) et 3 pT3b(7.6%) avec 7 (17.9%) marges positives (R1). Le score de Gleason (GS) était de 5, 6, 7, 8 et de 9 chez respectivement 2 (5.1%), 24 (61.5%), 11 (28.2%), 1 (2.6%) et 1 (2.6%) patients. Sur la base des recommandations, 13 (33.3%) ont eu un curage ganglionnaire (L+). Un seul patient (7.7%) était positif (N+). Ce patient a été traité avec une hormonothérapie additionnelle. 1 patient (1.8%) traité par PR a eu une radiothérapie de rattrapage suite à une récurrence locale. 4 complications ont été relevées : 2 Clavien I (rectorragies et urinome) et 2 Clavien II (transfusion et sepsis urinaire). Ces résultats sont disponibles Table 4.

### *Suivi*

Après 85.2 mois de suivi (46.1-115.0), 23 (40.4%) patients sont décédés. Parmi ces patients : 2 TRe (3.6%) et 1 TCa sont décédés de leur CP à respectivement 3, 3 et 11 ans après leur transplantation.

### *Index d'incidence standardisé (SIR) et index de mortalité standardisé (SMR)*

L'incidence du CP en France était de 87.2 pour 100 000 hommes entre 2008 et 2016 (85.7/100 000 en Europe). La mortalité spécifique au CP était, en France, de 10 pour 100 000 hommes par an entre 2007 et 2014 (13). SIR et SMR chez les TOS et pour chaque sous-groupe sont listés Table 5.

## **Discussion**

Cette étude est la première en Europe, à notre connaissance ; à étudier le dépistage, le traitement et le suivi du CP chez les TOS. De plus, c'est la cohorte de TOS monocentrique la plus grande avec l'un des suivis les plus longs au vu d'une récente revue de la littérature (8). Jusqu'à présent la plus grande cohorte de TRe était de 29 patients. L'âge moyen des TOS augmente : il était de 52 ans en France en 2016 (16). L'âge moyen des patients sur la liste d'attente, tout organe confondu, était de 53.7 ans 2016 en France et continu de croître (12). Avec le vieillissement de cette population devons-nous dépister tous les candidats à une transplantation d'organe solide ? Le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), groupe de travail international sur la transplantation, a publié des recommandations concernant le diagnostic précoce du CP avant transplantation. Comme aucune étude n'a démontré un surrisque de CP chez les TOS, le KDIGO recommande d'appliquer les recommandations valables en population générale. (14). Depuis le début de l'ensemble des programmes de transplantation en 1986 dans notre centre, les TOS ont au moins un suivi annuel avec dosage du PSA. Avec un tel dépistage systématique, nous pouvions nous attendre à une incidence plus élevée que dans la population générale. Cette étude le confirme. Le SIR a été beaucoup plus important, quel que soit le sous-groupe, que dans la population générale. Dans une autre cohorte de 7 217 TRe, Piseli a trouvé que le SIR du CP chez les TRe était de 1.7 avec 35 CP diagnostiqués pour 21 attendus. Dans une étude prenant en compte l'ensemble des TOS (incluant les greffés pulmonaires), Eric (11) a montré que le SIR du CP était de 0.92. Une étude nationale conduite aux Etats Unis (incluant 65 centres de transplantation rénale et 90 chirurgiens) montre que 89% des urologues et 71% des centres pratiquaient un dépistage systématique du CP chez les candidats à une greffe rénale. Cette étude ne rapportait pas le diagnostic précoce chez les TOS mais mettait en évidence que le dépistage systématique était probablement une habitude ancrée dans les équipes de transplantation.

Dans notre série, malgré une incidence plus élevée dû à un dépistage systématique, le taux de mortalité a été étonnamment plus élevé que celui de la population générale. Une récente étude de santé américaine a comparé la mortalité globale et spécifique dû au CP chez les TOS ajusté à l'âge, l'ethnie, la région, la date de survenue, le stade clinique, le grade, les comorbidités et le traitement instauré. Une mortalité globale plus élevée a été constatée mais il n'a pas été observé une mortalité spécifique différente (16). Hevia (8) nous rappelle via une revue de la littérature, que l'âge au diagnostic chez les TRe est plus jeune que celui de la population générale. Kleinclauss rapporte dans une étude multicentrique que le taux de CP localisé était plus important chez les TRe que dans la population générale.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il semble évident que le dépistage systématique n'est plus une option satisfaisante au vu des nouveaux outils à notre disposition. En cas de TR anormal ou d'un taux de PSA augmenté, il est maintenant recommandé de réaliser une IRM prostatique multiparamétrique (mIRM) avant la première série de biopsies prostatique. L'objectif est d'éliminer les CP de très faible et de faible risque lors du diagnostic. Nous avons comparé notre série aux autres séries nationales (FRANCIM (3) et CaPSURE (17)). Le taux de cT1 était plus important dans notre série : 50.9% vs 26.2% (FRANCIM) et 34.9% (CaPSURE). Néanmoins cT2 et cT3-4 paraissaient similaires : 38.6% (cT2) vs 33.9% (FRANCIM) et 50.4% (CaPSURE) ; 8% (cT3-4) vs 15% (FRANCIM) et 6.0% (CaPSURE). Le fait d'avoir plus de cT1 illustre que nous avons surdiagnostiqué les TOS. L'mIRM et les biopsies ciblées pourraient nous permettre d'éviter cet écueil.

Dans la récente méta-analyse de l'EAU, Hevia confirme que la PR est le traitement le plus utilisé pour traiter un CP localisé chez le TRe. Notre étude confirme ces données et les étend aux autres TOS. Dans notre cohorte, la PR a été facilement réalisée et a fourni de bons résultats. Le taux de marge positive est similaire aux données de la littérature (17.9%) et il n'y eu aucune complication spécifique aux greffons : 5.1% Clavien I vs 6.9% pour Hevia et 5.1% Clavien II vs 4.2% pour Hevia. Le CP semble plus agressif avec un taux de pT2c (66.7%) et pT3a (15.4%). Ceci conforte les résultats de l'étude multicentrique de Kleinclauss (7) : 46.7% pT2 et 23.3% pT3 chez les TRe atteint d'un CP.

Nous n'avons pas trouvé d'étude évaluant la surveillance active (SA) chez le TOS. Dans notre étude, nous rapportons 2 patients traités par SA et un initialement traité par SA avant PR. De plus, malgré le faible nombre de patients dans notre étude, la SA paraît sûre dans les CP de faible risque chez TOS.

## **Conclusion**

La prévalence du CP chez les TOS reste controversée même si elle devrait croître du fait du vieillissement de cette population. Le dépistage systématique des hommes TOS de plus de 50 ans ne devrait pas être recommandé. Nous avons diagnostiqué beaucoup trop de CP de faible risque ces trente dernières années augmentant ainsi le SIR sans diminuer le taux de mortalité spécifique. Même si le dépistage systématique est difficile à éviter au sein de cette population, l'mIRM et les biopsies ciblées devraient améliorer le management du CP chez les TOS. La PR, qu'importe la technique, est réalisable et donne de bons résultats sans surajouter de complications par rapport à la population générale. Nous proposons que le CP des TOS devrait être traité comme le CP de la population générale.



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen



ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : WAECKEL Thibaut

## TITRE DE LA THESE EN FRANÇAIS :

### **Cancer de Prostate en Transplantation d'Organes Solides**

#### RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

##### Introduction

Le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Les transplantés d'organes solides (TOS) vieillissent : l'incidence du CP va donc croître au sein de cette population. Le but de ce travail est de déterminer rétrospectivement si le CP chez les transplantés rénaux (TRe), hépatiques (THE) et cardiaques (TCa) peuvent être traités comme la population générale.

##### Méthode

Ce travail étudie de façon monocentrique et rétrospective à partir des dossiers de patients les diagnostics de CP chez les TRe, THE et TCa depuis 1989. L'ensemble des TOS furent suivi annuellement par toucher rectal et PSA.

##### Résultats

57 CP ont été diagnostiqués sur 1 565 TOS hommes (3.6%) : 35 TRe, 15 THE et 7 RTc soit un taux d'incidence standardisé (SIR) de 41.9. L'âge moyen au diagnostic était de 64.5 ans (60.5 – 69.2) et l'intervalle moyen transplantation – diagnostic était de 95.7 mois (39.0-139.5). Le PSA médian était de 7.0 ng/mL (6.2-13.0). Le stade clinique T1, T2 et T3 étaient respectivement retrouvé chez 29, 22 et 6 patients. Le diagnostic a été réalisé par dépistage, sur copeaux de résection de prostate, après prostatite et dans le cadre de douleurs osseuses respectivement chez 54, 3, 1 et 1 patients. 2 patients sont actuellement en surveillance active. 39 (68%) patients (25 TRe, 11 THE et 3 TCa) ont été traités par prostatectomie radicale (PR). L'anatomopathologie mettait en évidence 30 pT2 et 9 pT3 avec 7 marges chirurgicales positives. Le score de Gleason était de 5, 6, 7, 8 et 9 chez respectivement 2, 24, 11, 1 et 1 patients. Avec un suivi médian de 85.2 mois (46.1-115.0). 23 (40.4 %) patients sont décédés de leur PC dont 2(3.6%) TRe et 1 (1.8%) TCa.

##### Conclusion

Le dépistage systématique des TOS après 50 ans ne peut être recommandé. Ces trente dernières années nous avons diagnostiqué beaucoup trop de CP de faible risque ce qui a augmenté le SIR mais sans réduire la mortalité spécifique. Les TOS devraient avoir un dépistage individualisé avec un IRM en première intention lorsque le PSA est augmenté. Le traitement du CP doit ensuite se faire comme pour la population générale.

MOTS CLES : cancer de la prostate, prostatectomie, transplantation, surveillance active, dépistage

---

## TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

### **Prostate Cancer in Solid Transplantation**

#### RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

##### Introduction

Prostate cancer (PC) is the most common neoplasia in men. With aging of solid organ transplant recipients (STOR), its incidence is likely to increase. The aim of this study was to analyse PC screening results retrospectively in renal (RTR), hepatic (HTR) and cardiac transplant recipients (CTR).

##### Methods

A retrospective monocentric study of PC diagnosed in renal, hepatic or cardiac transplanted patients since 1989 was performed. All the patients were followed annually by digital rectal examination and PSA dosage.

##### Results

57 PC were diagnosed in 1 565 men SOR (3,6%) : 35 RTR, 15 HTR, and 7 CTR. Standard incidence ratio (SIR) was 41.9. Mean age at the diagnostic was 64.5(60.5-69.2) years old. Mean time between transplantation and PC diagnostic was 95.7 (39.0-139.5) months. Median PSA rate was 7.0 (6,2-13) ng/mL. Clinical stages were T1, T2, and T3 respectively for 29, 22 and 6 patients. Diagnosis was done by screening, chips after transurethral resection, after prostatitis and bone pain in respectively 55, 3, 1 and 1 patients. 2 patients were treated by active surveillance. 39 (68%) patients (25 RTR, 11 HTR and 3 CTR) were treated by radical prostatectomy (RP). Histological results were 30pT2 and 9pT3, with 7 positive surgical margins. Gleason score (GS) was 5, 6, 7, 8 and 9 in respectively in 2, 24, 11, 1 and 1 patient. Median follow up was 85.2 months (46.1-115.0). 23(40.4%) patients died : 2(3.6%) RTR and 1(1.8%) CTR from their PC.

##### Conclusion

Systematic screening in male SOTR after 50 years old could not be recommended. In the last three decades we diagnosed too many low risk prostate cancers strongly increasing the SIR but failing to decrease prostate cancer related mortality. SOTR should undergo individual screening with prior MRI when PSA rates are high. Management should not be different from that of the general population

KEY WORDS : prostate cancer, transplantation, cancer screening, prostatectomy, active surveillance

---