



HAL
open science

Pronostic de l'adénocarcinome prostatique de score de Gleason 7 (3+4) comportant un faible taux de grade 4 par rapport au Gleason 6 (3+3) : étude rétrospective de 104 cas

Guillaume Abitbol Navarro

► To cite this version:

Guillaume Abitbol Navarro. Pronostic de l'adénocarcinome prostatique de score de Gleason 7 (3+4) comportant un faible taux de grade 4 par rapport au Gleason 6 (3+3) : étude rétrospective de 104 cas. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04593708

HAL Id: dumas-04593708

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04593708v1>

Submitted on 30 May 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2024

N° 2024-05

**PRONOSTIC DE L'ADENOCARCINOME PROSTATIQUE DE SCORE DE
GLEASON 7 (3+4) COMPORTANT UN FAIBLE TAUX DE GRADE 4
PAR RAPPORT AU GLEASON 6 (3+3)
ETUDE RETROSPECTIVE DE 104 CAS**

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DIPLOME D'ETAT
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 23 FEVRIER 2024

PAR

GUILLAUME ABITBOL NAVARRO

Né le 10 avril 1992

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
Monsieur le Professeur Charles SABBAGH
Monsieur le Docteur Thomas FORZINI

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Jean-René TESSON

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie Pathologiques)

Chef du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie

Je tiens à te remercier du fond du cœur.

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Mais surtout, pour m'avoir si chaleureusement accueilli dans ton service après m'être égaré en neurochirurgie, pour m'avoir montré les ficelles de l'anatomopathologie, pour m'avoir inculqué tes valeurs tout au long de ma formation, pour les DEFU06 « discrets » et pour les rares mais Ô combien appréciés apéros du vendredi soir.

Tu es un exemple à suivre. La rigueur de ton travail n'a d'égale que la qualité de la formation que tu nous offres, et ce tout en apportant ta bonne humeur et ton humilité quotidiennement.

Avec tout mon profond respect,

Merci pour tout.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Ancien chef du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à vous remercier pour avoir été le premier à m'accueillir en anatomopathologie lorsque je cherchais encore ma voie.

Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos enseignements durant les premiers mois de mon internat.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie Viscérale et Digestive)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Thomas FORZINI

Praticien Hospitalier

(Urologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean-René TESSON

Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie Pathologiques)

Comment assez te remercier ?

Durant toutes ces années d'internat, si on met de côté ton forcing pour essayer en vain de me faire jouer au foot, tu as été le modèle qu'on ne peut que rêver de devenir.

Les innombrables qualités professionnelles dont tu fais preuve chaque jour sont des lignes directrices que tout interne devrait suivre. Et je suis persuadé que toutes les personnes qui ont eu et qui auront la chance d'être formées par toi seront d'excellents médecins. Je suis fier d'avoir pu en faire partie.

Plus qu'un chef, plus qu'un gros chien, tu es devenu un ami. Ta gentillesse, ton soutien, ton appétit sans fin, ton amour des pauses café et ton humour plus que douteux resteront des souvenirs impérissables de cette étape de ma vie.

Et vraiment, je suis si heureux d'avoir enfin trouvé quelqu'un d'aussi peu matinal que moi.

Je ne te le dirai jamais assez.

Merci.

REMERCIEMENTS

Aux anapath du CHU d'Amiens, le troupeau de Chèvres

Au Docteur Carole Cordonnier. Merci pour vos enseignements et votre gentillesse tout au long de ces années d'internat.

Au Docteur Jean-Fortuné Ikoli. Merci pour tes enseignements, tes éclats de rire et tes histoires de vie à n'en plus finir qui ont illuminé mes journées d'extempo et mon semestre avec toi.

A Christophe. Gringo, heureusement que tu es là pour te soucier de l'empreinte carbone en équivalent « heures de Netflix » ! Tu es quelqu'un que j'apprécie énormément, aussi gentil que compétent, et j'ai hâte que tu me transmettes ton savoir en dermatopath. Par contre, la tenue de cycliste multicolore avec casque fluorescent, ça va pas du tout.

A Alexandra. C'est toujours un bonheur de travailler avec toi. Ton éternelle bonne humeur et ton rire si communicatif ont vraiment manqué au service durant ces quelques années où tu t'es perdue en privé, mais heureusement tu es revenue sur le droit chemin ! Je garderai toujours en mémoire la gentillesse et le soutien dont tu as fait preuve envers moi à mes débuts.

A Nelly. Tu as été la première personne avec qui j'ai travaillé en anapath, et même si ta tentative pour me faire aimer la neuro fût manifestement un cuisant échec, je me souviendrai toujours de ce premier semestre à tes côtés. Merci pour ton calme et ta patience, et pour m'avoir transmis l'amour de notre beau métier.

A Estelle. La personne avec un des plus gros ratio « énergie / taille » que je connaisse, tu as su ramener le soleil du Sud avec toi en Picardie, et je sais que je peux toujours compter sur toi pour nous plaindre de la météo ensemble. Merci de t'être sacrifiée pour faire la fœtopath et les autopsies, et pour nous l'apprendre au mieux.

A Clémence T. Tu es probablement une des personnes les plus gentilles et bienveillantes du monde, et je t'en remercie. Tu m'as montré les bases du métier, et tu l'as fait avec une douceur inégalée. J'espère que ta vie à Rouen se passe comme tu le souhaites !

A Amine. Toujours souriant et chaleureux, tu aimes ton travail presque autant que tu aimes la musique et le Gin, on ne pouvait donc que bien s'entendre. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Et merci infiniment d'avoir repris les endos quand Denis était absent.

A Caroline. Tu n'es arrivée que récemment, mais je suis vraiment heureux de t'avoir rencontrée. Tu débordes de joie de vivre, tu es réellement quelqu'un qu'on a envie d'approcher et de connaître. J'espère qu'un jour tu me feras visiter ta Mère Patrie ! Et n'oublie pas, dans le doute, fais un PAX8.

A Robin. D'habitude, Marseille, c'est l'ennemi. Mais quand on se retrouve isolés ensemble dans le Nord, quel bonheur ça a été de te rencontrer et d'entendre la Provence dans ta voix. Tu es quelqu'un de formidable, le cœur sur la main, mais il va sérieusement falloir revoir tes talents de basketteur de bureau. Au moins pour un BK.

A Benjamin. Difficile de parler de toi sans glisser vers l'humour noir comme on pourrait glisser sur un nain un soir pluvieux. Ponctuées de memes et de vidéos plus stupides les unes que les autres, nos discussions dans le bureau à fleurs en fin de journée manquent vraiment à mon quotidien depuis que tu es parti du CHU. Mais bon, je comprends, le virage serré à droite était nécessaire. Vivement les prochaines bières.

A Arnaud. Le mec qui a des bras aussi larges que mon torse et qui est tout bonnement inarrêtable quand il commence à parler. Merci pour toutes ces barres de rire et pour les nocturnes jusqu'à 23h.

A Amel. Malgré le fait que tu sois l'archétype même de la Parisienne cynique (personne n'est parfait), j'ai vite accroché avec toi, et je suis très content de t'avoir croisée avant que tu retournes à la capitale pour manger du guac' sans fin. Prends bien soin de toi.

A Clémence B. Mon binôme de travail préféré. Au début je te trouvais froide et effrayante, mais c'était sûrement ton aura d'emo refoulée qui me faisait cet effet. Même si tu as le rythme de vie d'une grand-mère édentée, j'adore nos moments passés ensemble, tant au travail qu'en dehors. Je compte sur toi pour faire changer Paul d'avis sur les plages, pour que vous veniez nous rendre visite au soleil !

A Quentin. J'en ai rencontré dans ma vie des gens qui font des blagues nulles. Mais avec un débit pareil, c'est une première. Et malgré ça, tu arrives quand même à faire fondre le cœur de toutes les femmes qui croisent ton chemin, et ça c'est très fort. Merci pour ton éternelle bonne humeur et bonne ambiance.

A Axel. S'il y a bien une chose qui restera gravée dans ma mémoire à propos de toi, c'est sans aucun doute cette vidéo training de toi adolescent pré-pubère. Ou peut-être tes envies soudaines de courir sous la pluie et la tempête pour préparer un marathon comprenant vin, moules et charcuterie. C'est toujours un régal de te voir et de déconner avec toi.

A Marion. Forte et indépendante aux premiers abords, et pourtant si facilement victimisée aux suivants. Tu as laissé ta marque à tout jamais avec tes talents de retoucheuse pour la fresque du bureau velux, mais aussi avec tous les fous rires qu'on aura eus durant sa création. Merci d'avoir les mêmes idées diagnostiques nulles que moi en concours.

A Marine C. La meilleure gardienne de chats du monde, et la fille cachée de Béatrice de Montmirail. Tes idées farfelues, mais également ta gentillesse et ta générosité te définissent. Je ne te souhaite que le meilleur pour ta vie future.

A Olivier. Un Niçois phototype 1, fait assez rare pour être remarqué. Je te compte dans les anapath même si tu as dérapé du côté obscur, parce que c'est quand même grâce à ça que je t'ai rencontré. Merci d'être devenu encore plus bête et drôle depuis que tu es devenu père, ça me fait toujours autant rire.

A Chloé C. Congénère de Jean-Re, tu ne pouvais être qu'une personne géniale, et tu l'as confirmé à maintes reprises. Tu donnes 100% de ta personne dans tout ce que tu entreprends, non seulement au travail mais aussi en faisant des faceplants dans un mur pour attraper un frisbee (superbe performance), et toujours avec le sourire. Change rien.

A Diren. On se souviendra de notre épopée post-congrès pour attraper un train en sueur à causes des joies de la RATP. Tu es une personne unique en ton genre, et je te souhaite de te plaire en anapath et dans le service pour les années à venir.

A Laura, Camille, Safia et Agathe. On ne se connaît pas encore bien, mais je peux vous garantir que vous avez fait le meilleur choix de votre vie en choisissant anapath. Vous êtes des recrues prometteuses. Epanouissez-vous, et kiffez bien vos années d'internat !

Au groupe de la boisson, le bien nommé

A Louis-Victor. Je ne pensais pas trouver un Picard qui aime autant le pastis que moi, et pourtant. Merci pour tous les moments de rigolade passés ensemble au boulot ou ailleurs, les films au sud et les parties de fléchettes. Fais pas comme Mathieu stp, ne coupe jamais ton coucou.

A Mahé. Aussi velu qu'efficace, tu es un collègue en or sur tous les plans. Réussir à discuter, rigoler, jouer à clash d'une main, écrire sur un bon de l'autre, le tout en rangeant les blocs avec ses pieds, et tout ça en même temps, c'est très fort. T'es un boss.

A Richard. Miiiiicheeeeeeeeeewwwl, merci pour ta joie de vivre, ta constante bonne humeur et ton sérieux au travail. Il faudra toujours se rappeler cet adage au sud : « le matin on est sérieux, l'après-midi... moins ».

A Valentin. Je te voyais tout doux et timide quand t'es arrivé, et au final tu es tellement incroyable. Je n'oublierai jamais tous nos délires, les moments où on était parfaitement d'accord sur qui cracher, et les « eeeeeeh je vais te cogner hein ». J'adorais quand tu venais te changer à côté de moi pendant que je cherchais mes lames de thèse.

A Ahmed. Je n'avais jamais vu un mec avec une micro-bite toute tordue comme celle-là. Merci pour toutes les bêtises qu'on a pu faire et les rires qui allaient avec, les photos « joueurs de golf en ACP », et pour m'avoir fait découvrir cet horrible sport qu'est la boxe.

A Morgan P. Tu es incontestablement un des collègues les plus dynamiques et efficaces que j'ai pu croiser dans ma vie. Merci pour ton dévouement au travail et ta joie de vivre.

A Chloé D. Une personne pleine d'énergie, toujours motivée et qui ne se laisse jamais marcher sur les pieds. Merci pour tout ce que tu fais pour le service et pour tes collègues.

A Cathy. Le rire le plus sonore de l'histoire de France. Merci pour ta gentillesse, ton efficacité et ta bonne humeur. Je suis sûr que tu finiras par réussir à gérer ton stress même quand ton Dr Mamour ne sera plus là. J'espère qu'Arnaud ne te manque pas trop.

A Marie-Pierre. La pin-up du CHU, la femme la plus bronzée de la région. Merci d'aimer le soleil autant que moi, d'organiser ces fameux apéro kir, et merci d'être la merveilleuse personne que tu es.

A Laurelenn. Merci d'avoir rendu beaucoup plus supportables et drôles toutes ces heures passées en macro avec toi, et merci de couper les prostates avec autant d'amour et d'attention.

A Elodie. Le sourire réunionnais qui illumine le service par sa gentillesse. Comment ne pas s'entendre avec une personne aussi chaleureuse que toi ? Merci pour tous ces bons souvenirs au travail et en soirée, et pour tous les prochains qu'on pourra créer.

A Alicia. Aussi petite que pétillante, c'est un bonheur de travailler de toi. Merci d'être aussi rigoureuse et efficace, tout en étant toujours souriante et enjouée.

A Dominique. La mascotte du service, l'homme aux 1000 rôles, le couteau Suisse de l'ACP. Merci pour ton implication et pour ta gentillesse, et pour toujours savoir quoi faire quand tout le monde est perdu.

A Isabelle. Le rayon de soleil du matin en arrivant au labo, toujours souriante, toujours chaleureuse, et sur qui on peut toujours compter. Merci pour tout.

A toutes les secrétaires du haut, Sophie, Catherine, Dorothée et Marion. Merci pour votre dévouement, votre rapidité et votre gentillesse. Et surtout, merci infiniment d'avoir rangé mes lames de thèse. On est bien d'accord, il y en avait beaucoup trop.

A tous les autres, Léa, Valentine, Christine, Sylvie et Mathieu, à Valérie, à Riad et à tous ceux que je peux oublier. Merci pour tout ce que vous faites pour le service, pour votre efficacité et merci de le faire toujours dans la bonne humeur.

Aux Amiénois d'autres horizons

A Pierre-Henri. En tant que premier et unique co-interne de neurochir, tu tiens forcément une place particulière dans mon cœur. Tu m'as accueilli dans cette nouvelle vie, tu m'as soutenu, et tu m'as appris énormément. C'est incroyable à quel point tu peux être bon et rigoureux au travail, et en même temps complètement perché et perdu en dehors. Merci pour tout.

A Marine U. L'archétype de la grande chirurgienne, qui aime tellement ça qu'elle a même cru que j'allais aussi rester en chir. Quelle audace. Tu m'as accueilli à bras ouverts à mon arrivée à Amiens, et je t'accueillerai aussi à bras ouverts quand tu reviendras en novembre, t'inquiète. Merci pour ton amitié et pour tous ces moments passés autour d'un verre.

A Anthony. « Y a un monde où... » Il y a sûrement un monde où on ne s'est pas rencontrés, et je suis bien content qu'on n'y soit pas ! Toutes ces soirées et ces jeux avec toi auront ponctué mon internat de bons souvenirs. Merci pour les pizzas maison et les dégustations de bières.

A Hugo et Hélène. Vous faites sans aucun doute partie de mes personnes préférées à Amiens. Merci pour votre joie de vivre à toute épreuve et pour tous les bons moments passés et futurs avec vous.

A la team St Quentin, Cédric, Giulio, Massi, Adrien et Tri Nam. Ce semestre passé avec vous à l'internat fera sûrement partie des périodes les plus drôles et stupides de ma vie, et c'est en grande partie grâce à vous. Ce n'est quand même pas tous les jours qu'on éclate un jardin sur un coup de tête pour creuser un terrain de boules. Merci pour ces 6 mois remplis de pastis, de martini-coca et de KFC-ketchup-curry.

Aux Niçois

A Albert. Dix ans d'amitié, témoin de mariage, incroyable style vestimentaire, impossible de tout résumer en quelques lignes. Tu m'as connu au sommet de mon art et dans le creux de la vague, on a vécu un paquet de choses ensemble et j'espère bien qu'on en vivra beaucoup d'autres, loin du Pico del Teide cela dit. Mais surtout, j'espère qu'il y aura PLUUUUUUUS DE VAPEUUUUUUUR !

A Emma B. La plus fraté de tous les frétés. Je t'ai peu connue au début des études, mais tu as été la plus belle rencontre de mes dernières années de fac. Merci infiniment pour tout le soutien que tu m'as apporté en D4, pour tous les rires et les délires qu'on a partagés, et pour avoir accepté de devenir témoin de mon mariage. Hâte de revenir dans le Sud pour te voir plus souvent !

A Emma P. Après de sombres histoires de partiels ratés pour aller au crit, d'innombrables McDo livrés au lit en lendemains difficiles et de selfies post-coït, te voilà devenue la sage-femme officielle de la famille, mais surtout une amie immensément chère à mes yeux. Jamais je ne me lasserai de t'écouter tailler des gens autour d'un verre. Ne change jamais stp, t'es la best. Merci pour tout.

A Morgan M. Si jeune dans sa tête mais si vieux dans son corps, la team « ssicart-pé » serait vraiment beaucoup trop nulle sans toi. Merci d'être aussi cool et agréable, merci de m'avoir fait découvrir le Jamaican Mule, et merci pour toutes les années à venir.

A Emma F. Tu as fait tellement de choses pour moi, du parrainage de promo en P2 (le combo string et collants déchirés ne s'oublie pas) jusqu'à mes statistiques de thèse aujourd'hui, je t'en serai éternellement reconnaissant. Merci pour toutes ces années de soutien, d'aide, de délires et de souvenirs.

A Nicolas et Jeremy. Je vous remercie du fond du cœur pour votre amitié qui a commencé il y a si longtemps et qui est toujours aussi stupide aujourd'hui. Et il y a peu de chances que ça aille en s'arrangeant, soyons honnêtes. Pour fêter ça, j'ai un super jeu : on se met en rond, et ça implique quelques bouteilles de Père Auguste. Attention, dilatation.

A Valentine. Tant d'énergie et de joie de vivre dans une si petite Fräulein. Tu es une des personnes les plus chaleureuses et faciles à approcher que je connaisse, et je remercie cette année passée à la C.O.N. qui m'a permis de te rencontrer. Merci Mme Net.

A Florian. Je te connais depuis une éternité et tu n'as toujours pas atteint la puberté, c'est quand même incroyable. Félicitations pour avoir officiellement ouvert la clinique du flouze beau gosse, et merci pour toutes ces années d'amitié.

A Mathieu A. Un petit animal sauvage, si doux mais si peu sortable. Depuis le début de nos études, tu ne cesses de m'impressionner par ta capacité à être aussi bête qu'intelligent, et ça en dit long sur ton intelligence. Merci de t'enjailler autant que moi dès qu'on entend « Ouuiiii c'est nous les grosses moulas ».

A Audrey A. Personne ne va en teub avec aussi peu de hchouma que toi. Merci pour toutes ces images et tous ces souvenirs hilarants que j'ai de toi et avec toi, et merci d'avoir pris soin d'Arthur pendant tout ce temps. T'es trop un boss, boss.

A Arthur. J'étais très triste quand tu avais complètement disparu à Brest et que les seules nouvelles que j'avais de toi venaient Audrey. Ça me manquait beaucoup de te proposer de te mettre un énorme coup de lattes dans les couilles. J'espère qu'on arrivera à vite se revoir !

A Raphaëlle et Candice. Boule d'amour et boule de haine. Merci pour m'avoir motivé en P1, et pour votre amitié depuis. Raph, j'espère que tu te plais en anapath autant que moi, et je ne vous souhaite que le meilleur à toutes les deux.

A Claire. On n'a jamais vu une personne autant en rade de juice que toi. Et je n'avais jamais entendu quelqu'un crier aussi fort que toi en Guadeloupe quand tu as découvert la grosse Gorda à tes pieds. Merci pour tous ces fous rires.

A Laura G. Ancienne Niçoise devenue une vraie Parisienne dans toute sa splendeur, tu n'en es pas moins une personne géniale. Merci pour toutes ces discussions autour de bières et ces bons moments. Par contre, plus jamais je joue à Galérapagos avec toi.

A Andrea. Personne n'a jamais su si tu étais Indien ou pas. Mais moi je sais que tu es un amour quoi qu'il adviene. Merci pour ton soutien en D4 avec ces multiples poulets mafé, et merci pour toutes les soirées qui ont suivi.

A Alexandre D. Je n'ai que des bonnes choses à dire sur toi. Tu es d'une extrême gentillesse, toujours bienveillant, tu as riré ultra communicatif, et on n'a qu'une envie c'est de passer du temps avec toi. Et en plus, tu sais faire du couscous. Merci d'être l'homme parfait que tu es.

A Alexandre R. On a un peu perdu contact ces derniers temps, mais je te considérerai toujours comme un ami proche avec tout ce qu'on a vécu ensemble, et *rein* ne pourra changer ça. Merci pour tout, lève bien le coude et prend bien soin de toi dans ta nouvelle vie.

A Thierry T. Faut ce qu'il faut hein. A chaque jour suffit sa... hmmm'voyez ! Tu es sans doute l'homme avec qui j'ai bu le plus de bières et de Jägerbombs dans ma vie, et ce n'est pas une mince affaire. Tu étais mon acolyte d'externat, un vrai Jacques comme on n'en fait plus. Je sais que l'internat n'a pas été une période facile pour toi jusque-là, mais je suis sûr que tout finira par rouler comme tu veux. Merci pour toutes ces années. Force et Honneur.

A Farah, Laura V, Noémie, Marion B, Thierry B, Mehdi. Rencontrés au début de mes études et jamais perdus de vue. Merci pour votre amitié à tous, pour tout ce qu'on a vécu ensemble jusqu'ici et pour tout ce qu'on vivra à l'avenir. Et surtout, mollo à tous.

A ma famille

A mes parents. Je sais que je ne l'exprime pas assez, mais sachez que j'ai un amour et un respect infini pour vous. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous, à tout ce que vous avez sacrifié pour moi, à tout ce que vous m'avez offert et à tout ce que vous m'avez appris tout au long de ma vie. J'espère que vous êtes aussi fiers d'être mes parents que je suis fier d'être votre fils. Je vous aime profondément. Merci pour tout.

A mon frère, Philippe. On nous dit souvent qu'on se ressemble énormément, mais au fond, toi et moi, on sait que je suis le plus beau. Je pourrais parler de toi pendant des heures, de tout ce qu'on a vécu et traversé ensemble, tous nos fous rires, toutes nos répliques de films, toutes nos aventures, mais ce serait vraiment monstrueusement long et ça nécessiterait une nouvelle thèse. Je ne changerai notre relation pour rien au monde, si ce n'est que j'aimerais qu'on se voie bien plus souvent évidemment. Et pour résumer tout ça, je ne dirai qu'une seule chose : JE suis Boris Strogonov, Grand-Duc de Russie.

A ma belle-sœur, Adeline. Il paraît que tu avais peur de moi avant de me rencontrer quand tu as appris que j'étais faluchard... Une vraie réaction de microbe ça. Malgré ça, je suis extrêmement heureux que tu sois entrée dans notre famille et dans ma vie. Une boule d'amour

comme toi, on ne peut que l'aimer. Merci de nous avoir donné le plus beau des mini couz', et merci d'être toi.

A mon neveu, Raphaël. Le plus classe des mini couz' du monde. Quand tu liras ça, la famille se sera très sûrement encore agrandie, mais tu resteras à jamais mon premier neveu et celui qui m'a fait changer d'avis sur les enfants. Hâte de te recouvrir de cadeaux et de bobs.

A mes oncles, tante et cousins, Elie, Joe, Danielle, Marie et David. Merci pour tous ces bons moments passés en famille qui font autant de bons souvenirs et qui continueront d'en faire.

A mes beaux-parents, Bernard et Ihsan. Merci pour m'avoir accueilli si chaleureusement au sein de votre famille, et de m'y faire sentir comme chez moi à chacune de mes visites. Merci pour votre soutien et votre affection.

A mon beau-frère, Mathieu. Ta première apparition dans une thèse, bien joué fraté. J'espère que tu aimes m'avoir comme beauf' parce que tu n'es pas prêt de te débarrasser de moi. Félicitations pour ton parcours jusqu'ici, et courage pour la suite. Le plus dur reste à venir, mais le meilleur aussi.

Et enfin, à ma fiancée, Rebecca. Amour de ma vie, soleil de mes nuits. Ça fait maintenant près de 10 ans que tu es à mes côtés, et ça fait autant de temps que ma vie a pris tout son sens. Tu es la personne la plus importante au monde pour moi, mon plus grand soutien et ma meilleure amie, et en plus t'es ultra fraîche. Tu as toujours été présente pour moi, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles, même quand je me suis fait envahir par les petits Espagnols, et je sais que je n'aurais jamais réussi à devenir l'homme que je suis aujourd'hui sans toi. Tu m'as même suivi jusqu'à Amiens, loin derrière le cercle polaire arctique, et comme beaucoup de gens l'ont dit : « Ah ça c'est une vraie preuve d'amour, faut l'épouser celle-là ! ». Et c'est bientôt chose faite. J'ai hâte de pouvoir t'appeler ma femme, et de passer notre temps à s'aimer, à rire et à profiter de chaque instant que la vie nous permettra de passer ensemble. Il me tarde de vivre notre plus belle vie à deux. Je t'aime.

ABREVIATIONS

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques
AJCC : American Joint Committee on Cancer
BP : Biopsie prostatique
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EEP : Extension extraprostatique
EIN : Engainement tumoral intranerveux
EPN : Engainement tumoral périnerveux
EV : Embole vasculaire
GS : Gleason Score
HE : Hématéine, éosine
HES : Hématéine, éosine, safran
IC95 : Intervalle de confiance à 95%
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISUP : International Society of Urological Pathology
PAS : Periodic Acid Schiff
PDV : Perdu de vue
PSA : Prostatic Specific Antigen
SA : Surveillance active
SGL : Système de Gestion de Laboratoire
TNM : Tumor, Node, Metastasis
UICC : Union for International Cancer Control
VS : Vésicule séminale

TABLE DES MATIERES

I – INTRODUCTION	19
II – MATERIEL ET METHODES	21
1 – Population.....	21
2 – Recueil des données cliniques et paracliniques.....	21
3 – Recueil des données histologiques	22
4 – Analyses statistiques	24
5 – Considérations éthiques.....	25
III – RESULTATS	26
1 – Caractéristiques de la population	26
2 – Analyse univariée	33
a) Critères cliniques et paracliniques	33
b) Critères histologiques.....	36
3 – Analyse multivariée.....	57
4 – Analyse de survie	60
5 – Analyse de la concordance entre biopsies et prostatectomies.....	63
6 – Etude des comptes-rendus et concordance des résultats	64
IV – DISCUSSION	69
V – CONCLUSION	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85
ANNEXES	90

I – INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2^{ème} plus fréquent dans la population générale en France, et représente 25% des cancers incidents chez l'homme avec 59 885 nouveaux cas diagnostiqués en 2018. C'est un cancer de bon pronostic, survenant le plus souvent après 50 ans et dont l'incidence augmente avec l'âge, avec une survie à 5 ans supérieure à 90% (1–3).

L'adénocarcinome prostatique est une tumeur maligne développée à partir du revêtement épithélial glandulaire de la prostate. Il représente 90% des cancers prostatiques (2).

En fonction de nombreux paramètres, l'adénocarcinome prostatique peut être pris en charge par surveillance active, chirurgie, curiethérapie, radiothérapie externe, hormonothérapie ou chimiothérapie, parfois en association (4).

Le diagnostic de l'adénocarcinome prostatique repose sur l'examen anatomopathologique, qui permet également de déterminer des facteurs histopronostiques essentiels à la classification de la lésion et à la prise en charge des patients (5).

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome prostatique est gradé selon le score de Gleason (GS) (Annexe 1), un score histopronostique puissant et prédictif du pronostic de la maladie, réalisé lors de l'analyse anatomopathologique des biopsies prostatiques (BP) et des pièces de prostatectomie (6–8). Il repose sur l'appréciation morphologique de la différenciation tumorale, gradée de 3 (glandes bien différenciées et séparées les unes des autres) à 5 (nappes diffuses de cellules indifférenciées) ; les grades 1 et 2 n'étant plus utilisés en pratique (8). Il est ensuite rendu sous la forme d'un score allant de 6 (3+3) à 10 (5+5), résultant de l'addition des grades des deux contingents tumoraux les plus représentés sur pièce de prostatectomie, ou de l'addition des grades du contingent le plus représenté et du contingent le moins différencié sur biopsies, le premier chiffre correspondant toujours au contingent prédominant.

La classification histopronostique de l'adénocarcinome prostatique actuellement utilisée dans l'analyse des biopsies prostatiques est celle de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) (9) (Annexe 2). Elle est basée sur le score de Gleason. Elle a été proposée en 2005

pour uniformiser l'interprétation du score de Gleason (10), et a été révisée une première fois en 2014 (11) avant d'être plus récemment revue en 2019 après la proposition de recommandations internationales de l'Université de Zurich (12).

Sur un plan plus global, les patients sont répartis en 3 catégories en fonction du risque évolutif de leur maladie, selon la classification de d'Amico (13–15) (Annexe 3). Celle-ci se base sur le stade clinique du cancer, le taux sanguin de PSA (Prostate Specific Antigen) et le score de Gleason réalisé sur biopsies prostatiques.

Les patients à faible risque, ayant bénéficié de biopsies prostatiques répondues Gleason 6 (3+3) (ISUP 1), sont éligibles à un traitement par surveillance active (SA). Selon les recommandations en vigueur (4), les patients Gleason 7 (3+4) (ISUP 2), étant par définition en risque intermédiaire, ne sont pas éligibles à cette prise en charge même s'il n'existe qu'un très faible volume de grade 4 au sein de la lésion et qu'elle est histologiquement très proche d'un score de Gleason 6 (3+3). Ces patients doivent alors être traités de manière plus agressive, par exemple par chirurgie ou radiothérapie.

Certaines études ont récemment souligné l'intérêt d'étendre les indications de surveillance active à des sous-groupes de patients Gleason 7 (3+4) répondant à des conditions précises, en étudiant le nombre et le pourcentage de biopsies positives, la corrélation des résultats entre les biopsies et les prostatectomies, le PSA au diagnostic et la densité prostatique associée, le stade clinique, le volume tumoral, la présence d'architecture cribriforme ainsi que de nombreux autres critères histologiques (16–22). A notre connaissance, les études s'intéressant au pourcentage de grade 4 sur biopsies sont peu nombreuses (19,23,24).

L'objectif de notre étude est de comparer le pronostic de la maladie et l'évolution des patients classés Gleason 7 (3+4) sur biopsies prostatiques et ne présentant qu'un faible taux de grade 4 au sein de la lésion, par rapport aux patients classés Gleason 6 (3+3), avec détermination d'un seuil statistiquement significatif de pourcentage de grade 4 sur biopsies prostatiques en-dessous duquel les patients classés GS7 auraient un pronostic similaire aux patients classés GS6. Ceci pourrait permettre d'élargir les indications de surveillance active à ces patients et ainsi réduire la morbidité inhérente à une prise en charge plus agressive.

II – MATERIEL ET METHODES

1 – Population

L'étude a été réalisée de façon rétrospective et monocentrique.

La population étudiée comprend tous les hommes atteints d'un adénocarcinome prostatique localisé de score de Gleason 6 (3+3) ou Gleason 7 (3+4) diagnostiqué sur biopsies, et ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale par prostatectomie au CHU Amiens-Picardie entre juillet 2014 et décembre 2018.

Les patients d'intérêt ont été recherchés via le Système de Gestion de Laboratoire (SGL) Diamic du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP) du CHU Amiens-Picardie. La recherche a été effectuée à l'aide des codes lésionnels ADICAP « HP X7A0 » pour néoplasme malin prostatique et « HP A7A0 » pour adénocarcinome prostatique, sur une période allant du 01/07/2014 au 31/12/2018 inclus. Les lames correspondant aux biopsies prostatiques et prostatectomies des cas sélectionnés ont été extraites des archives du service d'ACP du CHU Amiens-Picardie.

2 – Recueil des données cliniques et paracliniques

Les données cliniques et paracliniques utiles à l'étude ont été obtenues à l'aide du logiciel de gestion des données patients DxCare du CHU Amiens-Picardie. En cas d'informations manquantes, celles-ci ont été récupérées par prise de contact avec différents médecins généralistes et spécialistes en charge des patients concernés.

Les données collectées sont définies comme suit :

- **L'âge**
- Le taux sanguin de **PSA** au moment du diagnostic
 - Chez les patients traités par Dutastéride, la valeur théorique de PSA calculée était retenue.
- Le **volume prostatique** (VP) évalué en imagerie ou sur pièce opératoire
- La **densité prostatique**, correspondant au rapport entre le PSA et le VP
- La **date du diagnostic** histologique sur BP
- La **date opératoire** de la prostatectomie, correspondant au début du suivi

- Le **décal entre la date du diagnostic et la date opératoire** (en mois)
- La survenue de **complications post-opératoires à court terme**
- La persistance de **séquelles à long terme**
- L'**évolution du PSA dosé après prise en charge chirurgicale**, comprenant :
 - PSA post-opératoire : premier PSA dosé après chirurgie
 - PSA suivi : valeur maximale de PSA dosé durant l'entière durée du suivi, ou avant récurrence s'il y a lieu
- La **date des dernières nouvelles**
- Le **temps de suivi** entre la date opératoire et la date des dernières nouvelles (en mois)
- La **survenue ou non d'une récurrence** au cours du suivi, **critère de jugement principal de notre étude**, définie comme :
 - Récurrence biochimique : élévation du PSA au-delà de 0,2 ng/ml
 - Récurrence locorégionale ou à distance découverte cliniquement ou par imagerie
- La **date de survenue de la récurrence** en cas de récurrence
- Le **temps de survie sans récurrence**, correspondant à la durée en mois entre la date opératoire et la date de récurrence
- La **modalité de découverte de la récurrence**
- La **modalité de prise en charge de la récurrence**
- L'**évolution du PSA dosé après prise en charge de la récurrence**

3 – Recueil des données histologiques

Les données histologiques de chaque patient ont été obtenues par relecture des lames au microscope bi-tête par deux médecins pathologistes. Les lectures ont été réalisées en aveugle. En cas de discordance, l'avis d'un troisième médecin pathologiste extérieur à l'étude était demandé.

Les critères suivants ont été évalués (25) :

- Sur biopsies prostatiques :
 - Le nombre total de **biopsies réalisées**
 - Le nombre total et le pourcentage de **biopsies positives**
 - Le nombre de **biopsies cibles** si réalisées
 - Le nombre de **biopsies cibles positives**

- Le **score de Gleason et le grade ISUP**
 - Le **pourcentage de grade 4**
 - La présence ou non d'une **architecture cribriforme**
 - La présence ou non d'**engainements tumoraux périnerveux (EPN)**
 - La présence ou non d'**engainements tumoraux intranerveux (EIN)**
 - La présence ou non d'une **extension extraprostatique (EEP)**
 - Le **caractère uni- ou bilatéral**
- Sur pièces de prostatectomie :
- La **taille du foyer tumoral** dans son plus grand axe (en cm)
 - Le **score de Gleason**
 - Le **pourcentage de grade 4**
 - La présence ou non d'une **architecture cribriforme**
 - La présence ou non d'**EPN, EIN ou EEP**
 - La présence ou non d'**embolie vasculaire (EV)**
 - Le **stade tumoral pT** selon la classification pTNM (AJCC-UICC 8^{ème} édition) (Annexe 4) :
 - **pT2** : lésion strictement intra-prostatique
 - **pT3a** : EEP ou invasion du col vésical, avec distinction pour notre étude de deux sous-catégories, « pT3a/min » si EEP de moins de 10 mm, et « pT3a/max » si EEP supérieure ou égale à 10 mm
 - **pT3b** : invasion d'une ou des vésicule(s) séminale(s) (VS)
 - Le **stade ganglionnaire pN** selon la classification pTNM (AJCC-UICC 8^{ème} édition) (Annexe 4) :
 - **pNx** : statut ganglionnaire non évaluable (pas de curage réalisé)
 - **pN0** : absence de métastase ganglionnaire
 - **pN1** : présence de métastase(s) ganglionnaire(s) (*critère d'exclusion*)
 - La **qualité de la résection chirurgicale R** :
 - **Rx** : qualité de la résection non évaluable
 - **R0** : exérèse complète (limites chirurgicales saines)
 - **R1** : exérèse incomplète (limites chirurgicales au contact de la lésion)
 - **Taille R1** : mesure de la taille du foyer tumoral au contact des limites, divisée en deux catégories « < 10 mm » et « ≥ 10 mm » pour l'étude

Tous les comptes-rendus anatomopathologiques initiaux ont enfin été relus et analysés afin d'évaluer la concordance des résultats entre la lecture initiale des lames histologiques et leur relecture dans le cadre de l'étude. Il a également été relevé la mention ou non des critères histopronostiques recommandés pour l'évaluation de l'adénocarcinome prostatique.

4 – Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec écart-types ou en médianes, les variables qualitatives en fréquences et pourcentages. Chaque variable a été analysée individuellement dans le cadre d'une analyse univariée afin de mettre en évidence une association significative entre celle-ci et le risque de récurrence de l'adénocarcinome prostatique. Les variables qualitatives ont été évaluées par un test du Chi-2 d'homogénéité ou par le test exact de Fisher si les conditions du Chi-2 n'étaient pas respectées. Les variables quantitatives ont été évaluées par un test de Student. Les analyses réalisées en sous-groupes ont fait l'objet de ces mêmes tests.

Nos variables ont ensuite été comparées entre elles lors de l'analyse univariée grâce aux tests statistiques pour données appariées, afin d'estimer la concordance pour chaque patient entre les résultats initiaux des médecins pathologistes ayant lu les cas dans le cadre de leur activité professionnelle et nos résultats lors de la relecture des lames dans le cadre de l'étude. Les données histologiques communes aux biopsies prostatiques et aux prostatectomies (score de Gleason, pourcentage de grade 4, architecture cribriforme, EPN/EIN, EEP) ont également été comparées entre elles afin d'estimer la concordance des résultats de l'étude pour chaque patient entre l'analyse des biopsies prostatiques et celles des pièces opératoires, afin d'estimer si les biopsies prostatiques donnent un aperçu représentatif de la tumeur dans sa globalité sur pièce opératoire. Dans ces situations, les variables catégorielles ont été évaluées par un test du Chi-2 de Mac Nemar avec ou sans correction de continuité, ou par le test Q de Cochran. Les variables quantitatives ont été évaluées par un test de Student pour séries appariées.

Le seuil de significativité en analyse univariée était fixé à 0,05.

Une analyse de survie a été menée pour comparer les taux de survie de sous-groupes de patients par rapport au score de Gleason sur biopsies prostatiques. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée avec un test du Log Rank.

Enfin, des modèles de régression logistique avec la survenue d'une récurrence comme variable à expliquer ont été réalisés en relation à des variables explicatives justifiant une analyse multivariée. Les facteurs d'ajustement ont été choisis en fonction des résultats de l'analyse univariée et des critères histopronostiques connus afin d'éviter des biais de confusion. Les conditions de validité des modèles ont été vérifiées du point de vue du nombre minimal d'évènements « récurrence » nécessaire.

Le seuil de significativité pour les modèles multivariés était fixé à 0,05.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio version 2023.06.0+421 pour Macintosh R©.

5 – Considérations éthiques

Toutes les données de ce projet de recherche sont archivées dans une base de données pseudonymisée (type Excel) au sein d'un Espace Recherche collaboratif en ligne sécurisé, avec contrôle des accès et traçabilité des opérations liées aux données conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et à la Méthodologie de Référence MR-004 de la CNIL. Cet espace a été fourni par la Direction des Services Numériques du Centre Hospitalo-Universitaire Amiens-Picardie, conformément aux règles de la commission d'évaluation des projets hors Lois Jardé de la DRCI.

Ce travail est enregistré au registre interne de la DRCI sous la référence PI2023_843_0079.

III – RESULTATS

1 – Caractéristiques de la population

Au total, 382 patients ont reçu un diagnostic d'adénocarcinome prostatique Gleason 6 (3+3) ou Gleason 7 (3+4) sur biopsies prostatiques réalisées au CHU Amiens-Picardie sur la période d'intérêt. Parmi eux, 278 n'ont pas été retenus (*Figure 1*) :

- 205 patients n'ont pas été inclus dans l'étude :
 - 169 n'ont pas été pris en charge par prostatectomie :
 - 53 par radiothérapie et hormonothérapie
 - 53 par radiothérapie seule
 - 12 par hormonothérapie seule
 - 2 par curiethérapie
 - 41 par surveillance active
 - 2 étaient déjà métastatiques au diagnostic
 - 2 ont bénéficié de soins palliatifs seuls
 - 4 sont décédés avant prise en charge
 - 28 ont bénéficié d'une prostatectomie après le 1^{er} janvier 2019, réduisant la durée de suivi à moins de 5 ans
 - 8 avaient des données manquantes
- 73 ont été exclus de l'étude :
 - 41 n'ont jamais été suivis au CHU Amiens-Picardie après prise en charge chirurgicale
 - 15 ont bénéficié d'un traitement complémentaire post-opératoire immédiat par radiothérapie
 - 17 ont été exclus après relecture des lames :
 - 7 ont été reclassés en Gleason 7 (4+3) sur BP ou sur prostatectomie
 - 4 chez lesquels un contingent de grade 5 a été découvert
 - 3 sont décédés avant d'atteindre une durée de suivi de 5 ans
 - 1 a reçu un traitement systémique par chimiothérapie ultérieur à sa prostatectomie dans le cadre d'un second cancer
 - 2 ont été perdus de vue (PDV) avant d'atteindre une durée de suivi de 5 ans

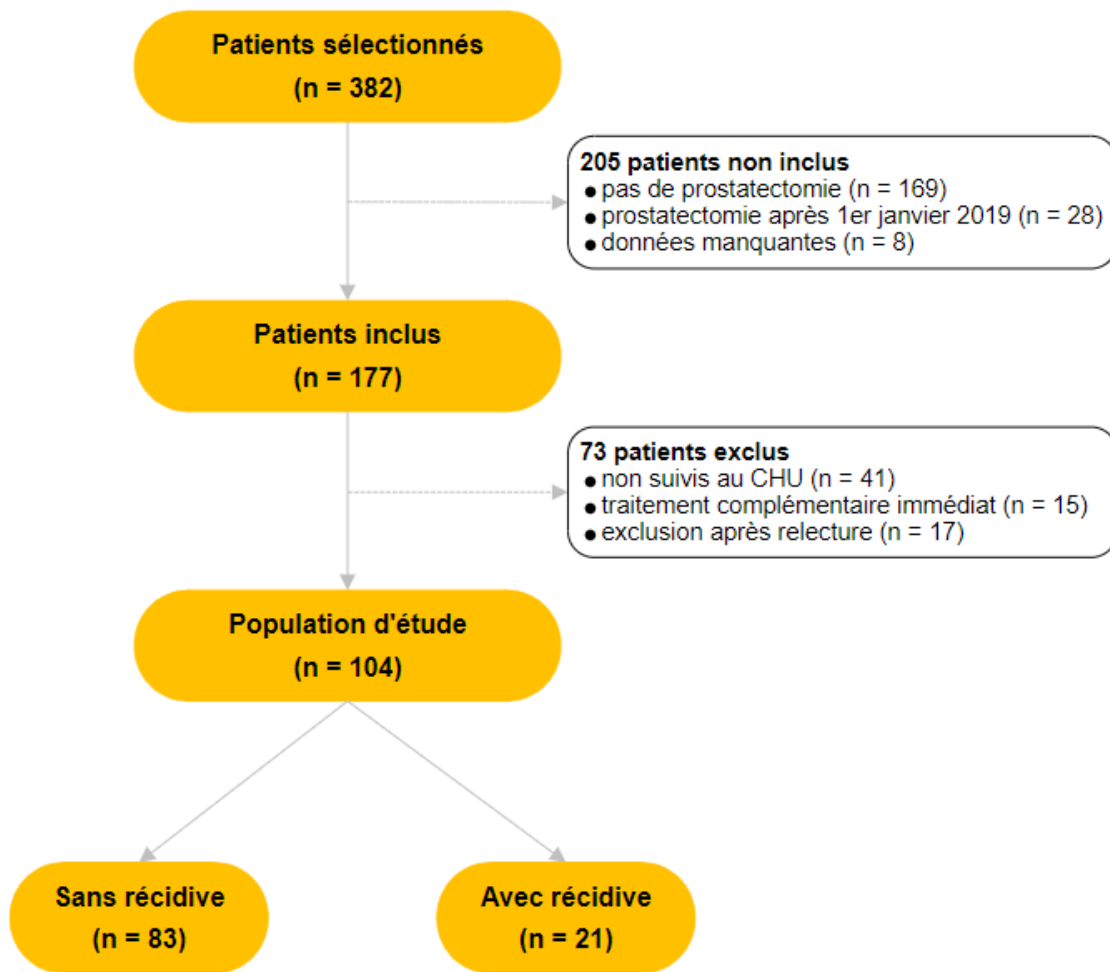


Figure 1. Diagramme d'inclusion, non inclusion et exclusion des patients.

Au total, 104 patients ont été inclus et analysés.

La médiane de la durée de suivi était de 79 mois, avec des extrêmes allant de 22 mois à 114 mois et un minimum de 60 mois sans récurrence. La médiane de l'âge à la fin de l'étude était de 73 ans, avec des extrêmes allant de 59 ans à 83 ans. Vingt-et-un patients ont présenté une récurrence durant leur suivi (20,2%), toutes découvertes par augmentation du PSA (récurrence biochimique). La médiane du nombre de biopsies prostatiques réalisées était de 12, avec des extrêmes allant de 9 à 20.

Les caractéristiques cliniques, paracliniques, évolutives et histologiques de la population sont résumées par les **tableaux 1 et 2**.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population

		Absence de récurrence (n = 83) (79.8%)	Récurrence (n = 21) (20.2%)	Total (n = 104)
Age moyenne (écart-type)		71.4 (6.23)	72.3 (5.49)	71.6 (6.07)
PSA au diagnostic (ng/ml) moyenne (écart-type)		8.73 (3.87)	8.51 (4.37)	8.68 (3.96)
Volume prostatique (cm³) moyenne (écart-type)		50.0 (21.9)	53.0 (32.8)	50.6 (24.3)
Densité prostatique moyenne (écart-type)		19.9% (10.6)	17.8% (6.25)	19.5% (9.91)
Nombre de biopsies prostatiques moyenne (écart-type)		12.5 (1.75)	12.4 (1.75)	12.5 (1.74)
Nombre de biopsies prostatiques ciblées nombre (%)	0	76 (91.6%)	21 (100%)	97 (93.3%)
	1	4 (4.8%)	0 (0%)	4 (3.8%)
	2	3 (3.6%)	0 (0%)	3 (2.9%)
Délai diagnostic-opération (mois) moyenne (écart-type)		4.43 (5.06)	3.86 (2.03)	4.32 (4.61)
PSA post-opératoire (ng/ml) moyenne (écart-type)		0.00892 (0.0281)	0.0514 (0.128)	0.0175 (0.0639)
PSA suivi (ng/ml) moyenne (écart-type)		0.00301 (0.0126)	0.0781 (0.133)	0.0182 (0.0671)
Temps de suivi (mois) moyenne (écart-type)		82.2 (17.0)	78.1 (20.1)	81.4 (17.7)
Complications post- opératoires nombre (%)	Absence	61 (73.5%)	14 (66.7%)	75 (72.1%)
	Présence	22 (26.5%)	7 (33.3%)	29 (27.9%)
Séquelles au long cours nombre (%)	Absence	11 (13.3%)	4 (19.0%)	15 (14.4%)
	Présence	72 (86.7%)	17 (81.0%)	89 (85.6%)

Vingt-neuf patients (27.9%) ont présenté des complications post-opératoires, dont 22 dans le groupe sans récurrence (26.5%) et 7 dans le groupe avec récurrence (33.3%). Ces complications comprenaient principalement des complications mécaniques en rapport avec l'anastomose uréthro-vésicale (fuites, sténoses ou arrachement des fils de suture lors du retrait de la sonde urinaire), des infections urinaires, des abcès de paroi, des embolies pulmonaires et des lymphocèles parfois surinfectés.

Il a également été rapporté un cas d'arthrite septique de la symphyse pubienne, une colique néphrétique, un hématome iliaque gauche, un caillotage vésical majeur ayant entraîné une anémie nécessitant une transfusion sanguine, une plaie urétérale droite reprise au bloc opératoire, une désunion cicatricielle et un sepsis.

Concernant les séquelles au long cours, elles ont intéressé 89 patients au total (85.6%), dont 72 dans le groupe sans récurrence (86.7%) et 17 dans le groupe avec récurrence (81.0%). Il s'agissait notamment d'incontinences urinaires d'intensité variable chez 60 patients (57.7%), et de dysfonctions érectiles partielles ou complètes chez 65 patients (62.5%).

Les 21 récurrences documentées ont toutes été découvertes suite à une élévation du PSA au cours du suivi (100% de récurrences biochimiques). Au total, 18 (85.7%) ont été diagnostiquées suite à une élévation du PSA au-delà du seuil de 0,2 ng/ml. Les 3 patients restants ont été considérés récidivants après ascension du PSA à 0,11, 0,16 et 0,18 ng/ml, après décisions collégiales.

La médiane du temps de survie sans récurrence des patients récidivants était de 31 mois, avec des extrêmes allant de 5 mois à 65 mois et une moyenne de 31,7 mois.

Parmi les 21 récurrences, 9 (42.9%) ont été prises en charge par radiothérapie seule, 8 (38.1%) par l'association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie, 2 (9.5%) ont été découvertes récemment et sont en cours de bilan, 1 (4.8%) est en surveillance devant une croissance très lente du PSA. Le patient restant est en attente de prise en charge.

Tous les patients ayant bénéficié d'une prise en charge active de leur récurrence ont présenté une nette diminution du PSA qui est devenu et resté indosable par la suite.

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques de la population

		Absence de récidive (n = 83) (79.8%)	Récidive (n = 21) (20.2%)	Total (n = 104)
BIOPSIES PROSTATIQUES				
Nombre de BP positives moyenne (écart-type)		4.46 (2.75)	4.38 (2.91)	4.44 (2.77)
Pourcentage de BP positives moyenne (écart-type)		35.4% (22.6)	36.2% (24.5)	35.6% (22.9)
Nombre de BP ciblées positives moyenne (écart-type)		0.0602 (0.286)	0 (0)	0.0481 (0.256)
Score de Gleason (ISUP) nombre (%)	6 (3+3) (I)	51 (61.4%)	6 (28.6%)	57 (54.8%)
	7 (3+4) (II)	32 (38.6%)	15 (71.4%)	47 (45.2%)
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	51 (61.4%)	6 (28.6%)	57 (54.8%)
	< 5	12 (14.5%)	3 (14.3%)	15 (14.4%)
	≥ 5 et < 10	11 (13.3%)	5 (23.8%)	16 (15.4%)
	≥ 10 et < 15	3 (3.6%)	3 (14.3%)	6 (5.8%)
	≥ 15	6 (7.2%)	4 (19.0%)	10 (9.6%)
Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 nombre (%)	< 5	63 (75.9%)	9 (42.8%)	72 (69.2%)
	≥ 5	20 (24.1%)	12 (57.2%)	32 (30.8%)
Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 nombre (%)	< 10	74 (89.2%)	14 (66.7%)	88 (84.6%)
	≥ 10	9 (10.8%)	7 (33.3%)	16 (15.4%)
Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 nombre (%)	< 15	77 (92.8%)	17 (81.0%)	94 (90.4%)
	≥ 15	6 (7.2%)	4 (19.0%)	10 (9.6%)
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	78 (94.0%)	19 (90.5%)	97 (93.3%)
	Présence	5 (6.0%)	2 (9.5%)	7 (6.7%)
Engainements tumoraux péri- ou intranerveux nombre (%)	Absence	64 (77.1%)	16 (76.2%)	80 (76.9%)
	Présence	19 (22.9%)	5 (23.8%)	24 (23.1%)

Extension tumorale extraprostatique nombre (%)	Absence	82 (98.8%)	20 (95.2%)	102 (98.1%)
	Présence	1 (1.2%)	1 (4.8%)	2 (1.9%)
Nombre de lobes atteints nombre (%)	1	33 (39.8%)	7 (33.3%)	40 (38.5%)
	2	49 (59.0%)	14 (66.7%)	63 (60.6%)
	n/a	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)
PROSTATECTOMIES				
Taille du foyer tumoral (cm) moyenne (écart-type)		2.52 (1.06)	2.86 (1.05)	2.59 (1.06)
Score de Gleason nombre (%)	6 (3+3)	22 (26.5%)	0 (0%)	22 (21.2%)
	7 (3+4)	61 (73.5%)	21 (100%)	82 (78.8%)
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	22 (26.5%)	0 (0%)	22 (21.2%)
	< 5	25 (30.1%)	5 (23.8%)	30 (28.9%)
	≥ 5 et < 10	15 (18.1%)	2 (9.6%)	17 (16.3%)
	≥ 10 et < 15	8 (9.6%)	7 (33.3%)	15 (14.4%)
	≥ 15	13 (15.7%)	7 (33.3%)	20 (19.2%)
Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 nombre (%)	< 5	47 (56.6%)	5 (24.8%)	52 (50.0%)
	≥ 5	36 (43.4%)	16 (76.2%)	52 (50.0%)
Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 nombre (%)	< 10	62 (74.7%)	7 (33.3%)	69 (66.3%)
	≥ 10	21 (25.3%)	14 (66.7%)	35 (33.7%)
Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 nombre (%)	< 15	70 (84.3%)	14 (67.7%)	84 (80.8%)
	≥ 15	13 (15.7%)	7 (33.3%)	20 (19.2%)
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	67 (80.7%)	13 (61.9%)	80 (76.9%)
	Présence	16 (19.3%)	8 (38.1%)	24 (23.1%)
Engainements tumoraux péri- ou intranerveux nombre (%)	Absence	26 (31.3%)	3 (14.3%)	29 (27.9%)
	Présence	57 (68.7%)	18 (85.7%)	75 (72.1%)

Embole vasculaire nombre (%)	Absence	83 (100%)	20 (95.2%)	103 (99.1%)
	Présence	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (0.9%)
Stade tumoral selon la classification pTNM nombre (%)	pT2	67 (80.7%)	12 (57.2%)	79 (76.0%)
	pT3a/min	7 (8.5%)	2 (9.5%)	9 (8.6%)
	pT3a/max	6 (7.2%)	5 (23.8%)	11 (10.6%)
	pT3b	3 (3.6%)	2 (9.5%)	5 (4.8%)
Stade ganglionnaire selon la classification pTNM nombre (%)	pN0	44 (53.0%)	9 (42.8%)	53 (51.0%)
	pNx	39 (47.0%)	12 (57.2%)	51 (49.0%)
Qualité de la résection chirurgicale R nombre (%)	R0	64 (77.1%)	10 (47.6%)	74 (71.2%)
	R1	18 (21.7%)	11 (52.4%)	29 (27.9%)
	Rx	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)
Taille du foyer tumoral R1 au contact des limites chirurgicales (mm) nombre (%)	0	64 (77.1%)	10 (47.7%)	74 (71.2%)
	< 10	15 (18.1%)	4 (19.0%)	19 (18.3%)
	≥ 10	3 (3.6%)	7 (33.3%)	10 (9.6%)
	n/a	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)
Distribution autour d'un seuil de 10 mm de limites au contact R1 nombre (%)	< 10	79 (95.2%)	14 (67.7%)	93 (89.5%)
	≥ 10	3 (3.6%)	7 (33.3%)	10 (9.6%)
	n/a	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)

2 – Analyse univariée

a) Critères cliniques et paracliniques

Chaque variable a fait l'objet d'une analyse univariée. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 3**.

- Age

Il n'a pas été observé d'association statistiquement significative entre l'âge des patients et le risque de récurrence ($p = 0,533$).

- PSA au diagnostic (ng/ml)

Dans le groupe avec récurrence, le PSA sérique au diagnostic était en moyenne à 8,51 ng/ml, avec une médiane de 7,64 ng/ml. Dans le groupe sans récurrence, il était en moyenne à 8,73 ng/ml, avec une médiane de 7,70 ng/ml.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le PSA sérique au diagnostic et le risque de récurrence ($p = 0,836$).

- Volume prostatique (cm³)

Dans le groupe avec récurrence, le volume prostatique était estimé en moyenne à 53 cm³, avec une médiane de 43 cm³. Dans le groupe sans récurrence, il était estimé en moyenne à 50 cm³, avec une médiane de 45 cm³.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le volume prostatique et le risque de récurrence ($p = 0,701$).

- Densité prostatique

Dans le groupe avec récurrence, la densité prostatique était estimée en moyenne à 17,8%, avec une médiane de 17%. Dans le groupe sans récurrence, elle était estimée en moyenne à 19,9%, avec une médiane de 18%.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la densité prostatique et le risque de récurrence ($p = 0,235$).

- **Nombre de biopsies prostatiques**

Dans le groupe avec récurrence, 12,4 biopsies prostatiques étaient réalisées en moyenne, avec une médiane de 12 et des extrêmes allant de 12 à 20. Dans le groupe sans récurrence, 12,5 biopsies prostatiques étaient réalisées en moyenne, avec une médiane de 12 et des extrêmes allant de 9 à 20.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le nombre de biopsies prostatiques réalisées et le risque de récurrence ($p = 0,814$).

- **Biopsies prostatiques ciblées**

Aucun patient du groupe avec récurrence n'a bénéficié de biopsies ciblées (0%). Dans le groupe sans récurrence, 7 patients (8,4%) ont bénéficié de biopsies ciblées, dont 4 (4,8%) ont eu 1 biopsie ciblée, et 3 (3,6%) ont eu 2 biopsies ciblées, et 76 patients (91,6%) n'en ont pas eu.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de récurrence et la réalisation de biopsies ciblées ($p = 0,340$) ou le nombre de biopsies ciblées réalisées ($p = 0,786$).

- **Délai diagnostic-opération (mois)**

Dans le groupe avec récurrence, le délai entre la date de diagnostic et la date de prise en charge chirurgicale par prostatectomie était en moyenne de 3,86 mois, avec une médiane de 3 mois. Dans le groupe sans récurrence, ce délai était en moyenne de 4,43 mois, avec une médiane de 3 mois.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le temps écoulé du diagnostic à la prise en charge chirurgicale et le risque de récurrence ($p = 0,419$).

- **PSA post-opératoire (ng/ml)**

Pour l'analyse de cette variable, lorsque les laboratoires d'analyse rendaient un résultat de PSA « indosable » ou « inférieur au seuil de détection », il a été considéré que ces résultats étaient équivalents à 0,00 ng/ml.

Dans le groupe avec récurrence, le premier dosage post-opératoire du PSA était en moyenne à 0,0514 ng/ml, avec une médiane de 0 ng/ml. Dans le groupe sans récurrence, ce dosage était en moyenne de 0,00892 ng/ml, avec une médiane de 0 ng/ml.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre un premier dosage post-opératoire du PSA plus élevé et le risque de récurrence ($p = 0,144$).

- **PSA suivi (ng/ml)**

Pour l'analyse de cette variable, lorsque les laboratoires d'analyse rendaient un résultat de PSA « indosable » ou « inférieur au seuil de détection », il a été considéré que ces résultats étaient équivalents à 0,00 ng/ml.

Dans le groupe avec récurrence, le dosage le plus élevé du PSA durant le suivi était en moyenne de 0,0781 ng/ml, avec une médiane de 0 ng/ml. Dans le groupe sans récurrence, ce dosage était en moyenne de 0,00301 ng/ml, avec une médiane de 0 ng/ml.

Il a été observé une association statistiquement significative entre le dosage le plus élevé du PSA durant le suivi et le risque de récurrence ($p = 0,018$).

- **Temps de suivi (mois)**

Dans le groupe avec récurrence, la durée de suivi post-opératoire était en moyenne de 78,1 mois, avec une médiane de 78 mois. Dans le groupe sans récurrence, cette durée était en moyenne de 82,2 mois, avec une médiane de 80 mois.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la durée de suivi post-opératoire et le risque de récurrence ($p = 0,403$).

- **Complications post-opératoires précoces**

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients (33,3%) ont souffert de complications post-opératoires précoces et 14 patients (66,7%) en ont été indemnes. Dans le groupe sans récurrence, 22 patients (26,5%) ont souffert de complications post-opératoires précoces et 61 patients (73,5%) en ont été indemnes.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la survenue de complications post-opératoires et le risque de récurrence ($p = 0,533$).

- **Séquelles à long terme**

Dans le groupe avec récurrence, 17 patients (81,0%) présentaient des séquelles à long terme et 4 patients (19,0%) n'en présentaient pas. Dans le groupe sans récurrence, 72 patients (86,7%) présentaient des séquelles à long terme et 11 patients (13,3%) n'en présentaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la persistance de séquelles à long terme et le risque de récurrence ($p = 0,497$).

b) Critères histologiques

Chaque variable a fait l'objet d'une analyse univariée. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 3**.

- **Nombre de BP positives**

Dans le groupe avec récurrence, 4,38 biopsies prostatiques (36,1%) étaient positives en moyenne, avec une médiane de 4 (33%) et des extrêmes allant de 1 à 10.

Dans le groupe sans récurrence, 4,46 biopsies prostatiques (35,4%) étaient positives en moyenne, avec une médiane de 4 (31%) et des extrêmes allant de 1 à 13.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de récurrence et le nombre ($p = 0,914$) ou le pourcentage ($p = 0,899$) de biopsies prostatiques positives.

- **Nombre de BP ciblées positives**

Aucun patient du groupe avec récurrence n'a bénéficié de biopsies ciblées.

Dans le groupe sans récurrence, 0,0602 biopsies prostatiques ciblées étaient positives en moyenne, avec une médiane de 0 et des extrêmes allant de 0 à 2.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le nombre de biopsies ciblées positives et le risque de récurrence ($p = 0,058$).

- **Score de Gleason (Figures 2-4)**

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 6 patients (28,6%) avaient un GS6 (3+3) et 15 patients (71,4%) avaient un GS7 (3+4). Dans le groupe sans récurrence, 51 patients (61,4%) avaient un GS6 (3+3) et 32 patients (38,6%) avaient un GS7 (3+4).

Il a été observé une association statistiquement significative entre le score de Gleason sur BP et le risque de récurrence ($p = 0,014$).

Prostatectomies

Dans le groupe avec récurrence, 21 patients (100%) avaient un GS7 (3+4).

Dans le groupe sans récurrence, 22 patients (26,5%) avaient un GS6 (3+3) et 61 patients (73,5%) avaient un GS7 (3+4).

Il a été observé une association statistiquement significative entre le score de Gleason sur prostatectomie et le risque de récurrence ($p = 0,006$).

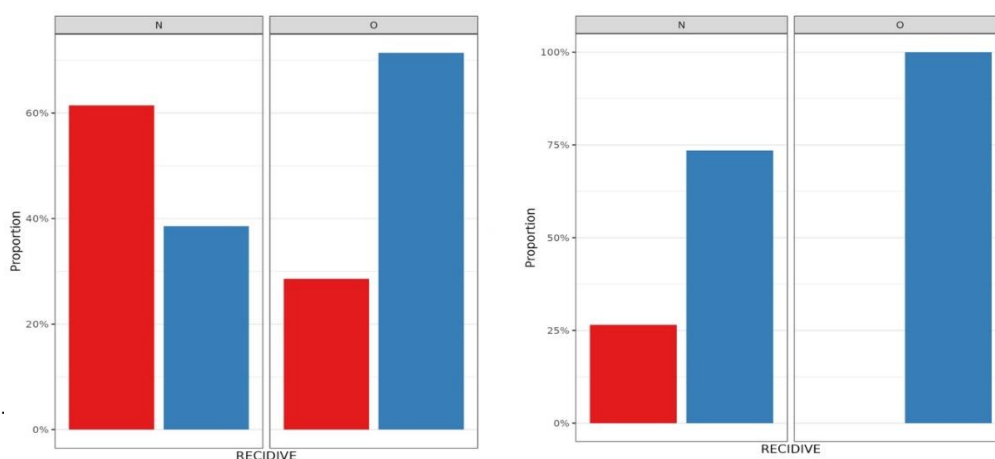


Figure 2. Score de Gleason selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite). Rouge : GS 6. Bleu : GS 7.

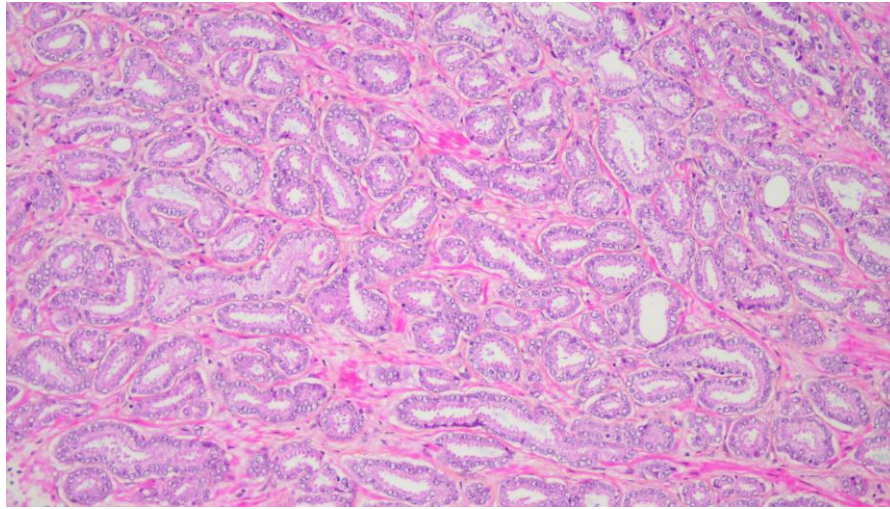


Figure 3. Adénocarcinome prostatique GS6 (3+3) (HE x100).

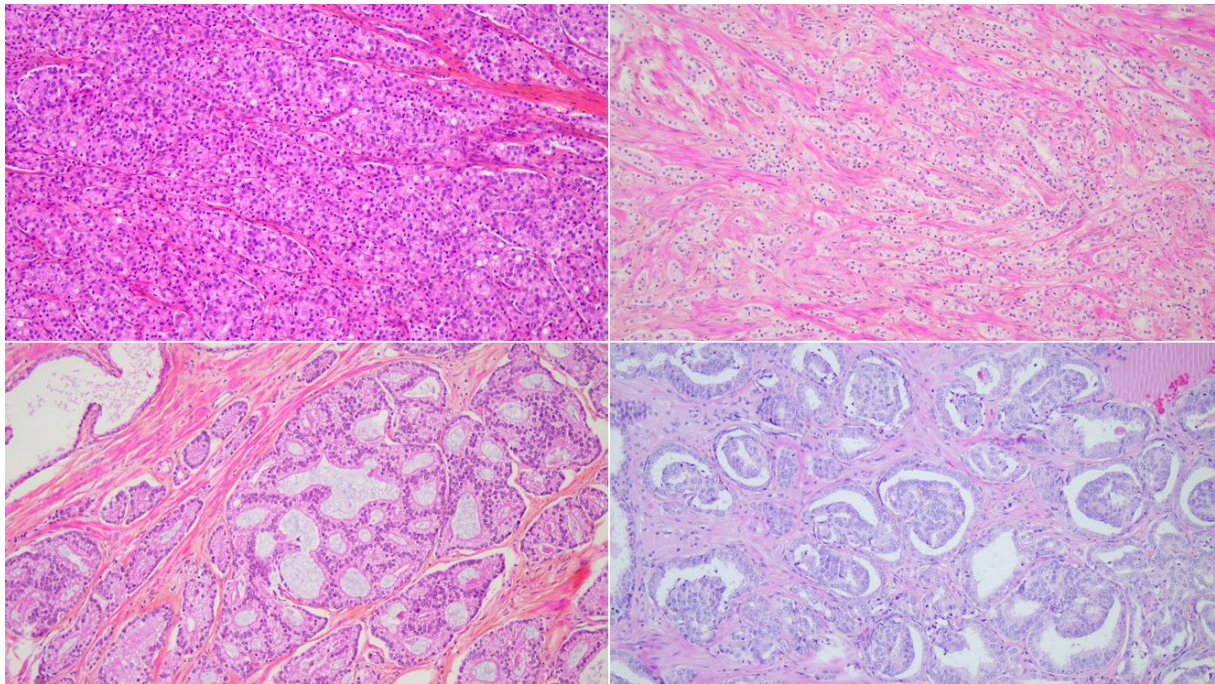


Figure 4. Adénocarcinomes prostatiques GS 7 (3+4) (HE x100). Architectures fusionnée, à glandes mal formées (en haut à gauche), trabéculée (en haut à droite), cribriforme (en bas à gauche) et gloméruloïde (en bas à droite).

- **Pourcentage de grade 4 (Figure 5)**

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 6 patients (28,6%) n'avaient pas de grade 4 ; 3 patients (14,3%) avaient moins de 5% de grade 4 ; 5 patients (23,8%) avaient entre 5% et 10% de grade 4 ; 3 patients (14,3%) avaient entre 10% et 15% de grade 4 ; et 4 patients (19,0%) avaient 15% ou plus de grade 4.

Dans le groupe sans récidive, 51 patients (61,4%) n'avaient pas de grade 4 ; 12 patients (14,5%) avaient moins de 5% de grade 4 ; 11 patients (13,3%) avaient entre 5% et 10% de grade 4 ; 3 patients (3,6%) avaient entre 10% et 15% de grade 4 ; et 6 patients (7,2%) avaient 15% ou plus de grade 4.

Il a été observé une association statistiquement significative entre le pourcentage de grade 4 sur BP et le risque de récidive ($p = 0,020$).

Prostatectomies

Dans le groupe avec récidive, aucun patient (0%) n'avait pas de grade 4 ; 5 patients (23,8%) avaient moins de 5% de grade 4 ; 2 patients (9,5%) avaient entre 5% et 10% de grade 4 ; 7 patients (33,3%) avaient entre 10% et 15% de grade 4 ; et 7 patients (33,3%) avaient 15% ou plus de grade 4.

Dans le groupe sans récidive, 22 patients (26,5%) n'avaient pas de grade 4 ; 25 patients (30,1%) avaient moins de 5% de grade 4 ; 15 patients (18,1%) avaient entre 5% et 10% de grade 4 ; 8 patients (9,6%) avaient entre 10% et 15% de grade 4 ; et 13 patients (15,7%) avaient 15% ou plus de grade 4.

Il a été observé une association statistiquement significative entre le pourcentage de grade 4 sur pièce et le risque de récidive ($p = 0,002$).

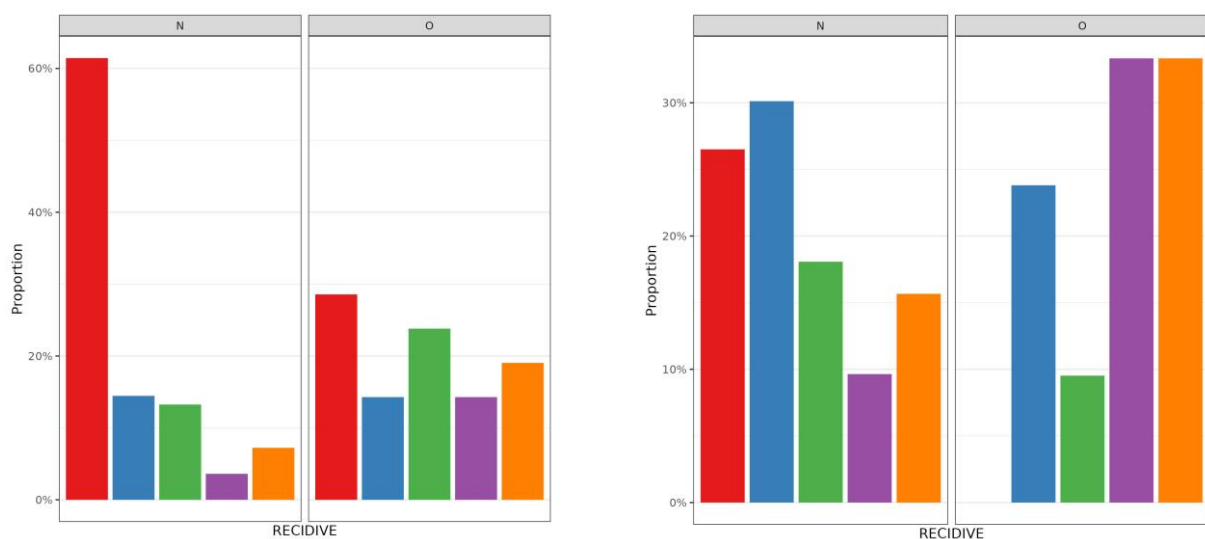


Figure 5. Pourcentage de grade 4 selon récidive sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite). Rouge : 0%. Bleu : < 5%. Vert : 5-10%. Violet : 10-15%. Orange : ≥ 15%.

- **Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 (Figure 6)**

Biopsies prostatiques

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur BP » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 5% » comprenant les patients n'ayant pas de grade 4 et ceux ayant moins de 5% ; et le groupe « 5% et plus » comprenant tous les patients ayant entre 5% et 10%, entre 10% et 15%, et 15% ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 9 patients (42,8%) avaient moins de 5% de grade 4 et 12 patients (57,2%) avaient 5% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 63 patients (75,9%) avaient moins de 5% de grade 4 et 20 patients (24,1%) avaient 5% de grade 4 ou plus.

Il a été observé une association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 5% sur BP et le risque de récurrence (**p = 0,008**).

Prostatectomies

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur pièce » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 5% » comprenant les patients n'ayant pas de grade 4 et ceux ayant entre 0% et 5% ; et le groupe « 5% et plus » comprenant tous les patients ayant entre 5% et 10%, entre 10% et 15%, et 15% ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 5 patients (23,8%) avaient moins de 5% de grade 4 et 16 patients (76,2%) avaient 5% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 47 patients (56,6%) avaient moins de 5% de grade 4 et 36 patients (43,4%) avaient 5% de grade 4 ou plus.

Il a été observé une association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 5% sur pièce et le risque de récurrence (**p = 0,015**).

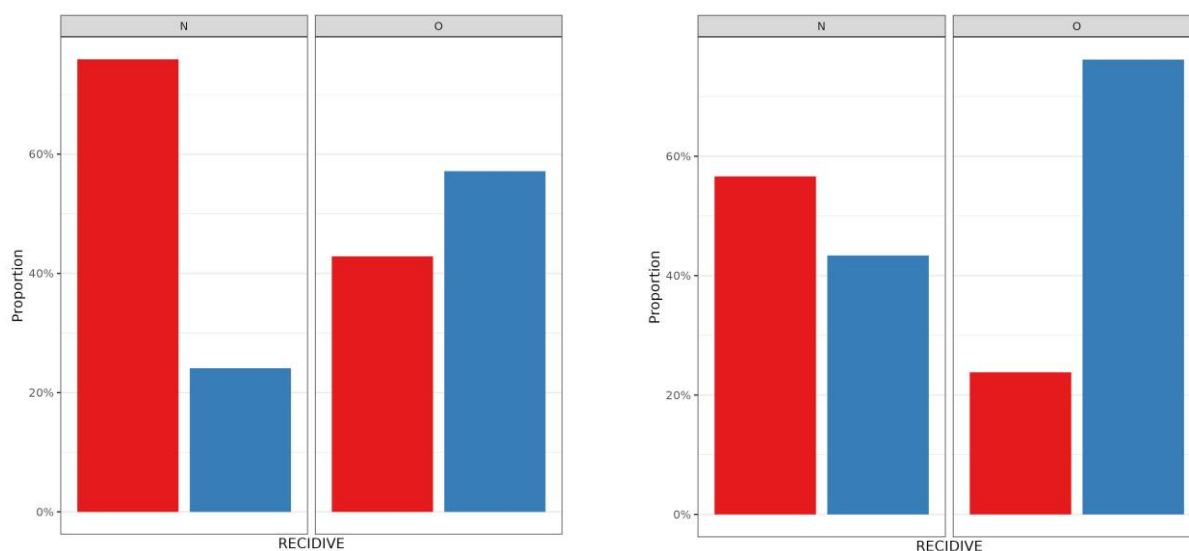


Figure 6. Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite).
Rouge : < 5%. Bleu : ≥ 5%.

- **Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 (Figure 7)**

Biopsies prostatiques

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur BP » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 10% » comprenant les patients n'ayant pas de grade 4, et ceux ayant moins de 5%, et entre 5% et 10% ; et le groupe « 10% et plus » comprenant tous les patients ayant entre 10% et 15%, et 15% ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 14 patients (66,7%) avaient moins de 10% de grade 4 et 7 patients (33,3%) avaient 10% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 74 patients (89,2%) avaient moins de 10% de grade 4 et 9 patients (10,8%) avaient 10% de grade 4 ou plus.

Il a été observé une association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 10% sur BP et le risque de récurrence (**p = 0,018**).

Prostatectomies

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur pièce » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 10% » comprenant les patients n'ayant pas

de grade 4, et ceux ayant moins de 5%, et entre 5% et 10% ; et le groupe « 10% et plus » comprenant tous les patients ayant entre 10% et 15%, et 15% ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients (33,3%) avaient moins de 10% de grade 4 et 14 patients (66,7%) avaient 10% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 62 patients (74,7%) avaient moins de 10% de grade 4 et 21 patients (25,3%) avaient 10% de grade 4 ou plus.

Il a été observé une association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 10% sur pièce et le risque de récurrence ($p < 0,001$).

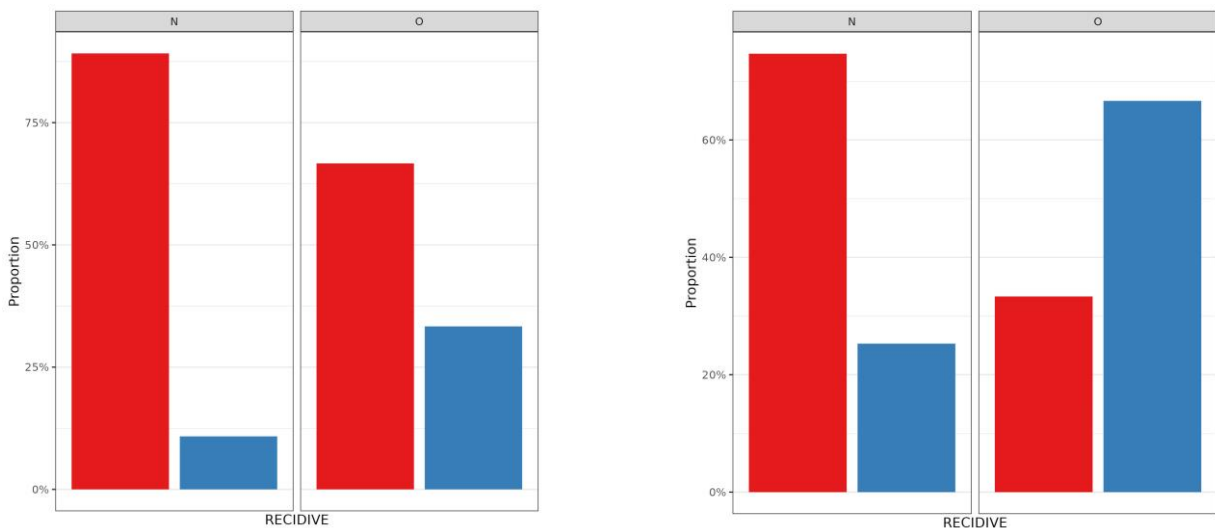


Figure 7. Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite).
Rouge : < 10%. Bleu : ≥ 10%.

- Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 (Figure 8)

Biopsies prostatiques

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur BP » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 15% » comprenant tous les patients n'ayant pas de grade 4, et ceux ayant moins de 5%, entre 5% et 10%, et entre 10% et 15% ; et le groupe « 15% et plus » comprenant tous les patients ayant 15% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 17 patients (81,0%) avaient moins de 15% de grade 4 et 4 patients (19,0%) avaient 15% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 77 patients (92,8%) avaient moins de 15% de grade 4 et 6 patients (7,2%) avaient 15% de grade 4 ou plus.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 15% sur BP et le risque de récurrence ($p = 0,113$).

Prostatectomies

Pour cette analyse, la variable « pourcentage de grade 4 sur pièce » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « moins de 15% » comprenant tous les patients n'ayant pas de grade 4, et ceux ayant moins de 5%, entre 5% et 10%, et entre 10% et 15% ; et le groupe « 15% et plus » comprenant tous les patients ayant 15% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe avec récurrence, 14 patients (66,7%) avaient moins de 15% de grade 4 et 7 patients (33,3%) avaient 15% de grade 4 ou plus.

Dans le groupe sans récurrence, 70 patients (84,3%) avaient moins de 15% de grade 4 et 13 patients (15,7%) avaient 15% de grade 4 ou plus.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre un seuil de grade 4 défini à 15% sur pièce et le risque de récurrence ($p = 0,116$).

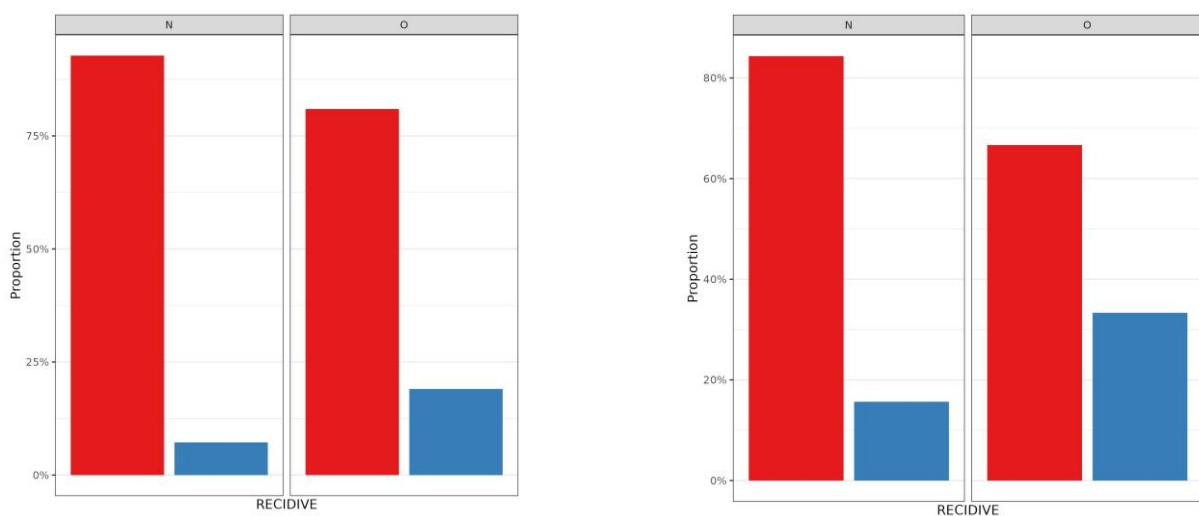


Figure 8. Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite).

Rouge : < 15%. Bleu : ≥ 15%.

- **Architecture cribriforme (Figures 9, 10)**

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 2 patients (9,5%, soit 13,3% des patients avec grade 4) possédaient un contingent cribriforme et 19 patients (90,5%, soit 86,7% des patients avec grade 4) n'en avaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, 5 patients (6,0%, dont 15,6% des patients avec grade 4) possédaient un contingent cribriforme et 78 patients (94,0%, dont 84,4% des patients avec grade 4) n'en avaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'un contingent cribriforme sur BP et le risque de récurrence ($p = 0,627$).

Prostatectomies

Dans le groupe avec récurrence, où 100% des patients présentaient du grade 4, 8 patients (38,1%) possédaient un contingent cribriforme et 13 patients (61,9%) n'en avaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, 16 patients (19,3%, dont 26,2% des patients avec grade 4) possédaient un contingent cribriforme, et 67 patients (80,7%, dont 73,8% des patients avec grade 4) n'en avaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'un contingent cribriforme sur pièce et le risque de récurrence ($p = 0,084$).

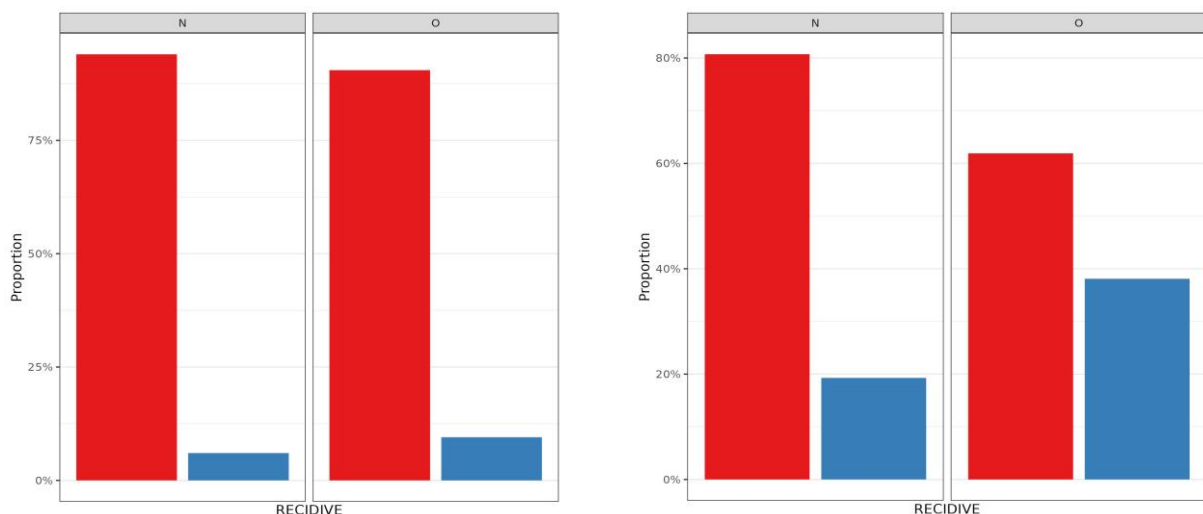


Figure 9. Architecture cribriforme selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite). Rouge : absence. Bleu : présence.

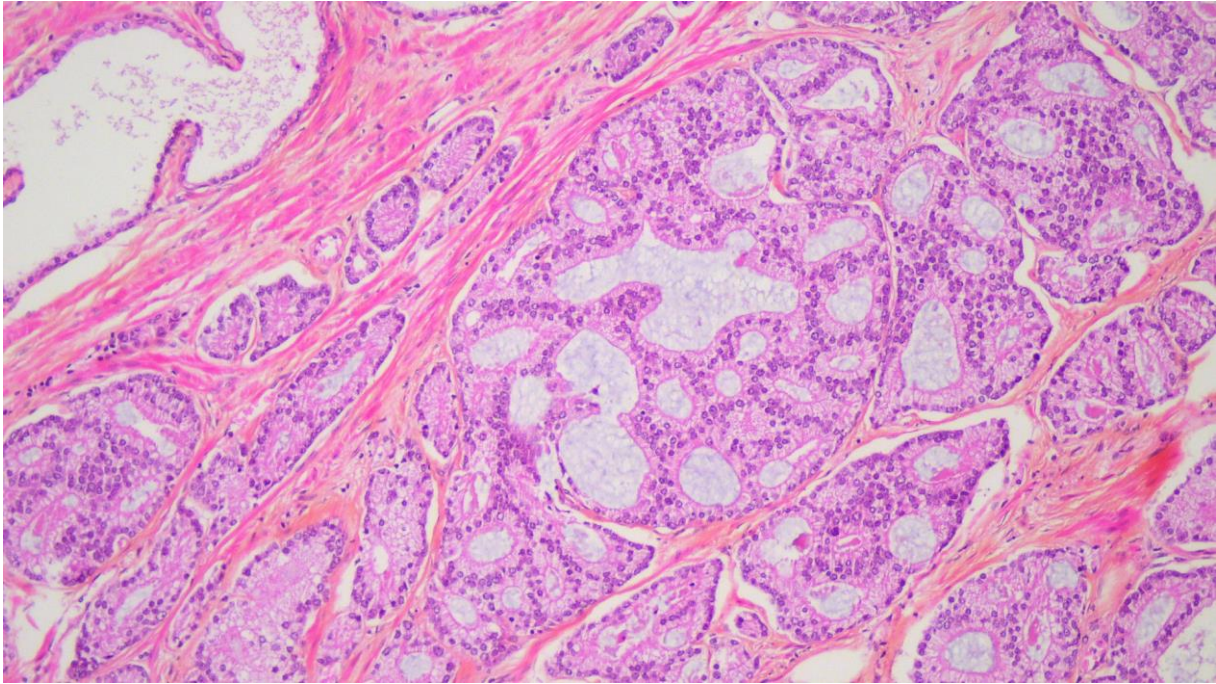


Figure 10. Architecture cribriforme (HE x100).

- **Engainements tumoraux périnerveux ou intranerveux (Figures 11, 12)**

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 5 patients (23,8%) présentaient des EPN ou EIN et 16 patients (76,2%) n'en avaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, 19 patients (22,9%) présentaient des EPN ou EIN et 64 patients (77,1%) n'en avaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'EPN ou EIN sur BP et le risque de récurrence ($p = 1,00$).

Prostatectomies

Dans le groupe avec récurrence, 18 patients (85,7%) présentaient des EPN ou EIN et 3 patients (14,3%) n'en avaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, 57 patients (68,7%) présentaient des EPN ou EIN et 26 patients (31,3%) n'en avaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'EPN ou EIN sur pièce et le risque de récurrence ($p = 0,174$).

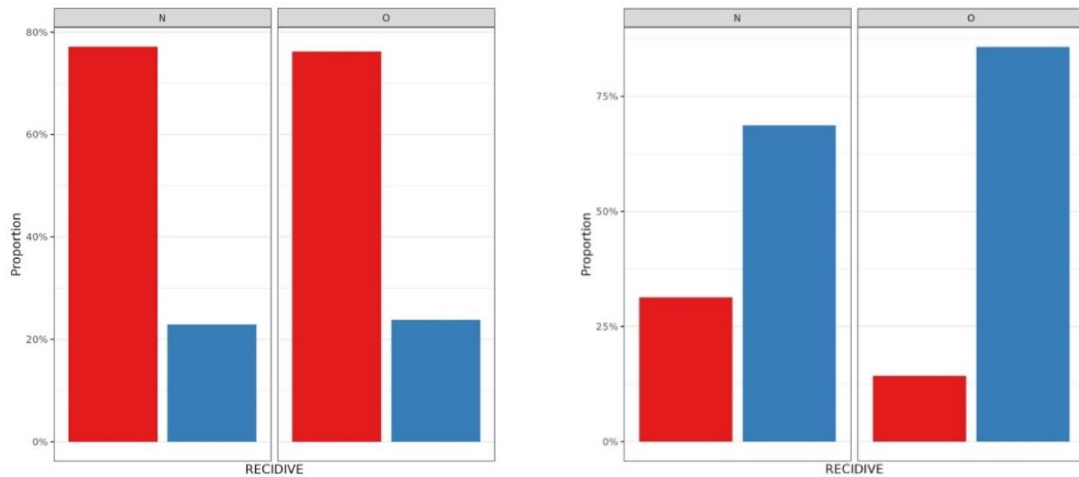


Figure 11. EPN-EIN selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite).
Rouge : absence. Bleu : présence.

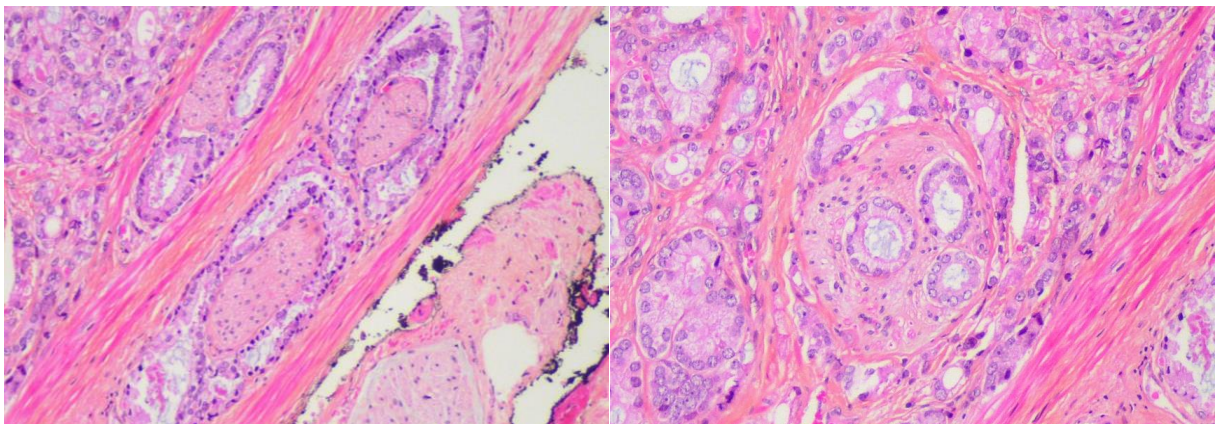


Figure 12. Engainement tumoral périnerveux (à gauche) et intranerveux (à droite) (HE x100).
Infiltration tumorale du périnèvre (EPN) et de l'endonèvre (EIN).

- Extension tumorale extraprostatique (Figures 13, 14)

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 1 patient (4,8%) présentait une extension extraprostatique et 20 patients (95,2%) n'en présentaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, 1 patient (1,2%) présentait une extension extraprostatique et 82 (98,8%) n'en présentaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'EEP sur BP et le risque de récurrence ($p = 0,365$).

Prostatectomies

Pour cette analyse, l'existence d'une extension extraprostatique sur pièce faisant partie intégrante de la classification pTNM (pT3a), une analyse en sous-groupes a été effectuée à partir de la variable « stade tumoral selon la classification pTNM ». Les patients classés « pT3a/min » et « pT3a/max » ont été regroupés, et les patients classés « pT3b » ont été exclus de l'analyse.

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients (36,8%) présentaient une extension extraprostatique et 12 patients (63,2%) n'en présentaient pas. Dans le groupe sans récurrence, 13 patients (16,3%) présentaient une extension extraprostatique et 67 patients (83,7%) n'en présentaient pas.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'EEP sur pièce et le risque de récurrence ($p = 0,059$)

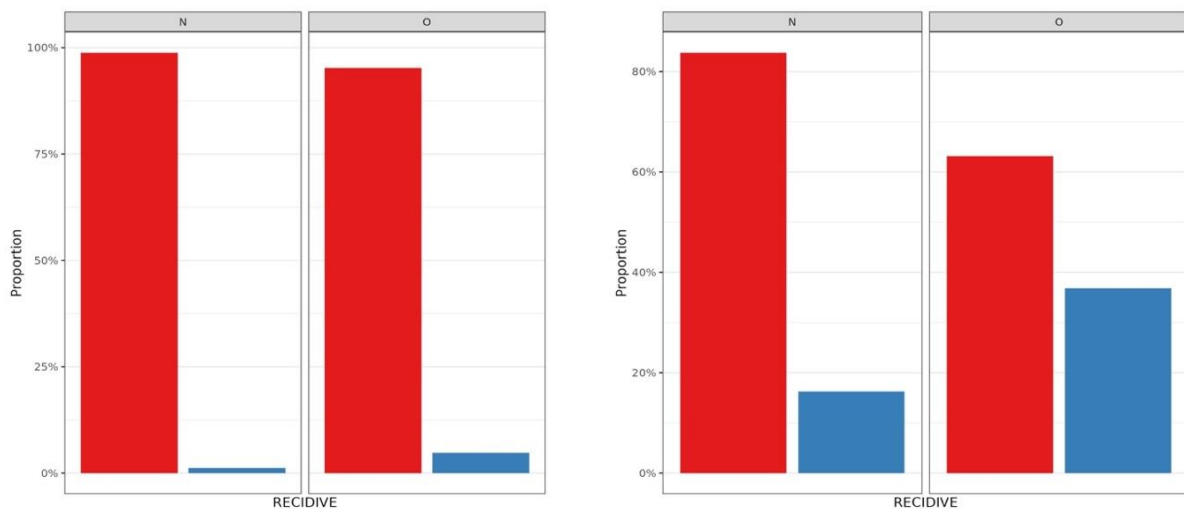


Figure 13. EEP selon récurrence sur BP (à gauche) et sur pièce (à droite).
Rouge : absence. Bleu : présence.

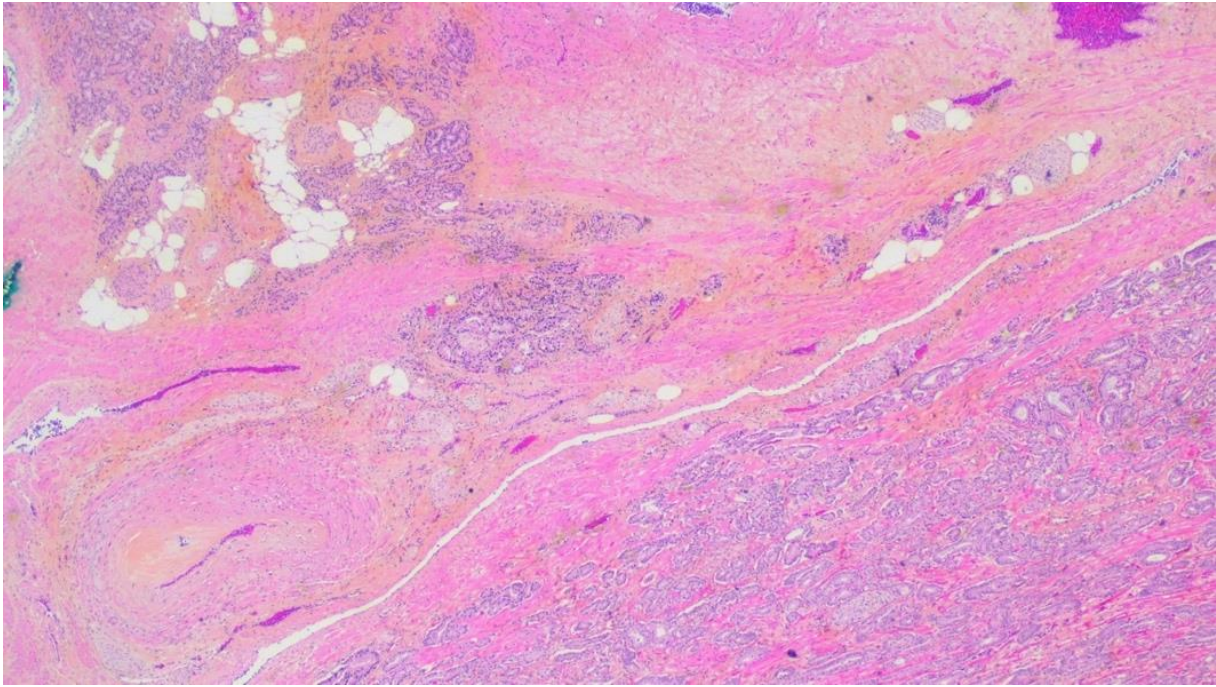


Figure 14. Extension tumorale extraprostatique (pT3a) (HE x25).
Extension tumorale avec atteinte des nerfs et du tissu adipeux péri-prostatiques.

- Nombre de lobes atteints

Biopsies prostatiques

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients (33,3%) présentaient une atteinte unilatérale et 14 patients (66,7%) présentaient une atteinte bilatérale.

Dans le groupe sans récurrence, 33 patients (39,8%) présentaient une atteinte unilatérale, 49 patients présentaient une atteinte bilatérale (59,0%) et 1 patient (1,2%) ne pouvait pas être déterminé en raison de l'absence de cartographie dans les renseignements cliniques communiqués.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le caractère unilatéral ou bilatéral sur BP et le risque de récurrence ($p = 0,742$).

Prostatectomies

La distinction du caractère unilatéral ou bilatéral de la tumeur n'est plus recommandée sur pièce de prostatectomie depuis la 8^{ème} édition de la classification pTNM selon l'AJCC-UICC, cette analyse n'a donc pas été réalisée.

- **Taille du foyer tumoral (cm) sur pièce de prostatectomie**

Dans le groupe avec récurrence, la taille du foyer tumoral était en moyenne à 2,86 cm, avec une médiane de 2,5 cm et des extrêmes allant de 1 cm à 4,5 cm.

Dans le groupe sans récurrence, la taille du foyer tumoral était en moyenne à 2,52 cm, avec une médiane de 2,5 cm et des extrêmes allant de 0,2 cm à 4,5 cm.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la taille du foyer tumoral et le risque de récurrence ($p = 0,195$).

- **Extension tumorale endovasculaire (Figure 15)**

Biopsies prostatiques

Sur les 104 séries de biopsies prostatiques analysées, aucune extension endovasculaire n'a été observée (0%).

Prostatectomies

Dans le groupe avec récurrence, 1 patient (4,8%) présentait une extension tumorale endovasculaire et 20 patients (95,2%) n'en présentaient pas.

Dans le groupe sans récurrence, aucun patient ne présentait d'extension endovasculaire (0%).

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'une extension endovasculaire sur pièce et le risque de récurrence ($p = 0,202$).

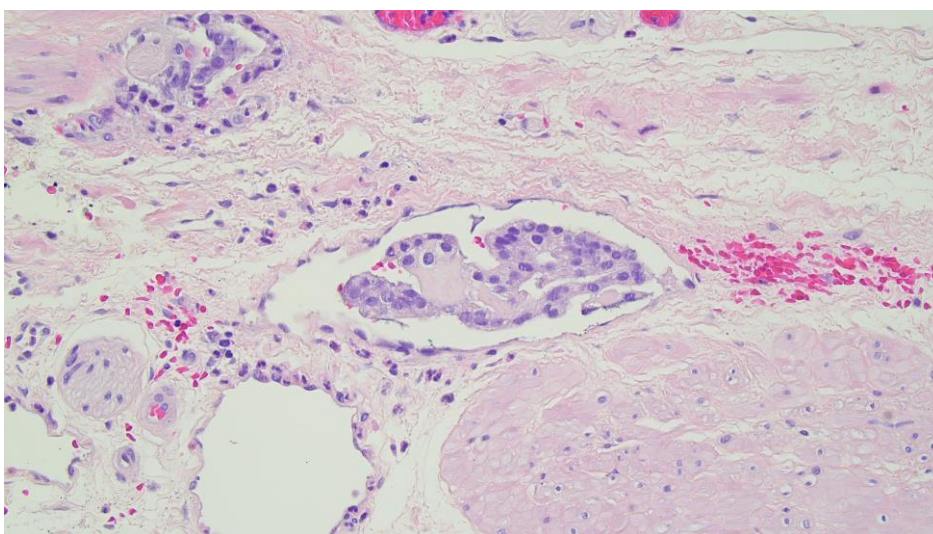


Figure 15. Extension tumorale endovasculaire (HE x200).

- **Stade tumoral selon la classification pTNM (Figures 16-18)**

Dans le groupe avec récurrence, 12 patients (57,2%) étaient classés pT2 ; 7 patients (33,3%) étaient classés pT3a (sans distinction entre pT3a/min et pT3a/max) ; et 2 patients (9,5%) étaient classés pT3b.

Dans le groupe sans récurrence, 67 patients (80,7%) étaient classés pT2 ; 13 patients (15,7%) étaient classés pT3a ; et 3 patients (3,6%) étaient classés pT3b.

Il a été observé une association statistiquement significative entre le stade tumoral pT et le risque de récurrence ($p = 0,045$).

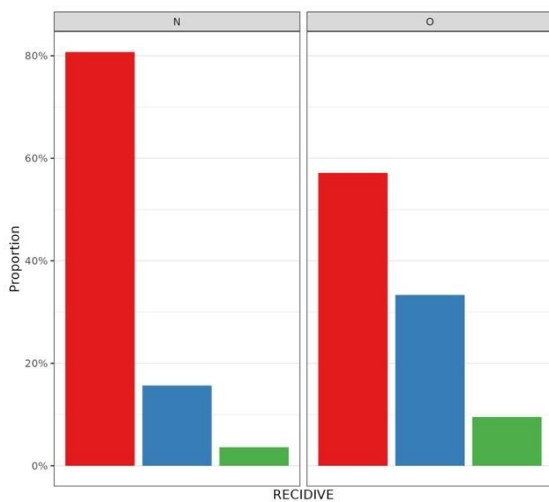


Figure 16. Stade tumoral selon récurrence. Rouge : pT2. Bleu : pT3a. Vert : pT3b.

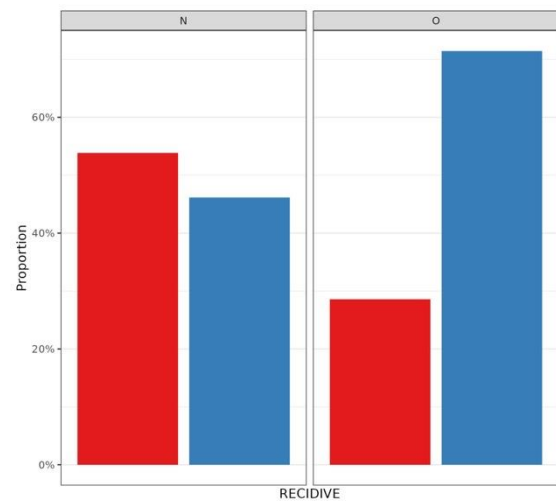


Figure 17. Comparaison entre pT3a/min et pT3a/max selon récurrence. Rouge : pT3a/min. Bleu : pT3a/max.

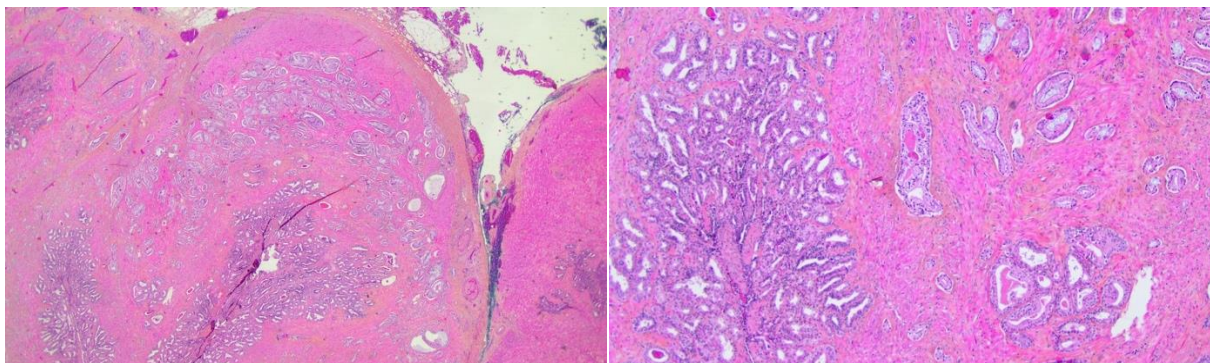


Figure 18. Invasion des vésicules séminales (pT3b) (HE x12,5 à gauche, HE x50 à droite).

Une analyse supplémentaire a été réalisée en sous-groupes pour comparer exclusivement les pT3a/min et les pT3a/max (*Figure 17*).

Dans le groupe avec récurrence, 2 patients (28,6%) étaient classés pT3a/min et 5 patients (71,4%) étaient classés pT3a/max. Dans le groupe sans récurrence, 7 patients (53,8%) étaient classés pT3a/min et 6 patients (46,2%) étaient classés pT3a/max.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients classés pT3a/min et ceux classés pT3a/max ($p = 0,374$).

- **Stade ganglionnaire selon la classification pTNM (*Figure 19*)**

La présence de métastase(s) ganglionnaire(s) étant un critère d'exclusion, l'analyse a porté sur la réalisation (pN0) ou non (pNx) d'un curage ganglionnaire.

Dans le groupe avec récurrence, 9 patients (42,8%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire complémentaire et 12 patients (57,2%) d'une prostatectomie seule.

Dans le groupe sans récurrence, 44 patients (53,0%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire complémentaire et 39 patients (47,0%) d'une prostatectomie seule.

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la réalisation d'un curage ganglionnaire et le risque de récurrence ($p = 0,557$).

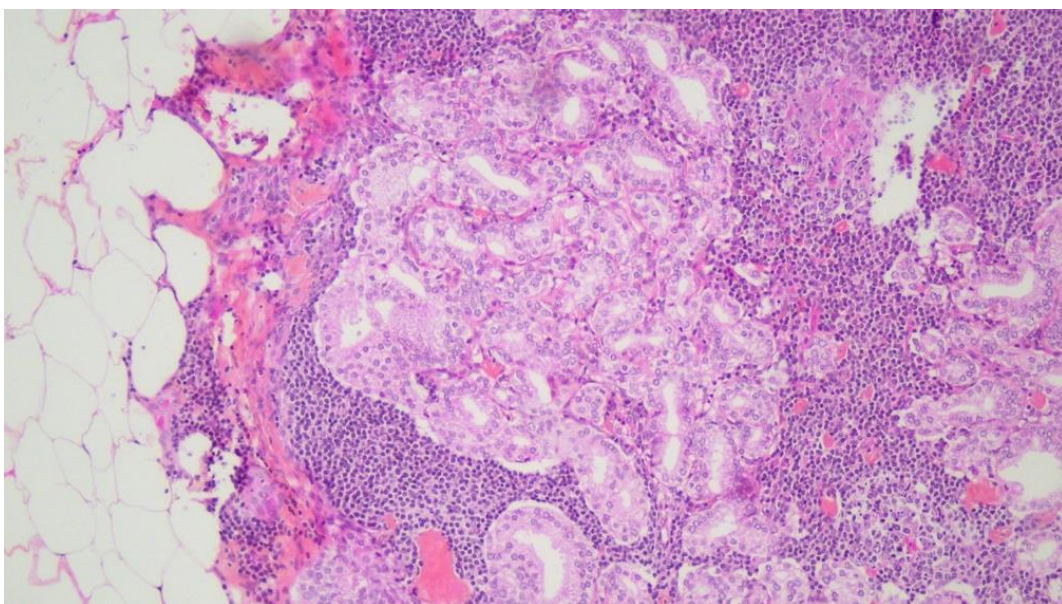


Figure 19. Métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome prostatique (HE x100).

- **Qualité de la résection chirurgicale (Figures 20, 21)**

Dans le groupe avec récurrence, 11 patients (52,4%) étaient classés R1 et 10 patients (47,6%) étaient classés R0.

Dans le groupe sans récurrence, 18 patients (21,7%) étaient classés R1, 64 patients (77,1%) étaient classés R0, et 1 patient (1,2%) était classé Rx (qualité de la résection non évaluable) en raison d'artefacts techniques.

Il a été observé une association statistiquement significative entre la qualité de la résection chirurgicale R et le risque de récurrence ($p = 0,015$).

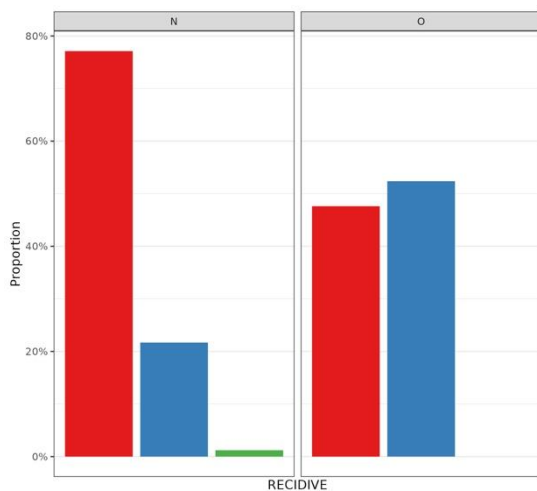


Figure 20. Qualité de la résection selon récurrence.
Rouge : R0. Bleu : R1. Vert : Rx.

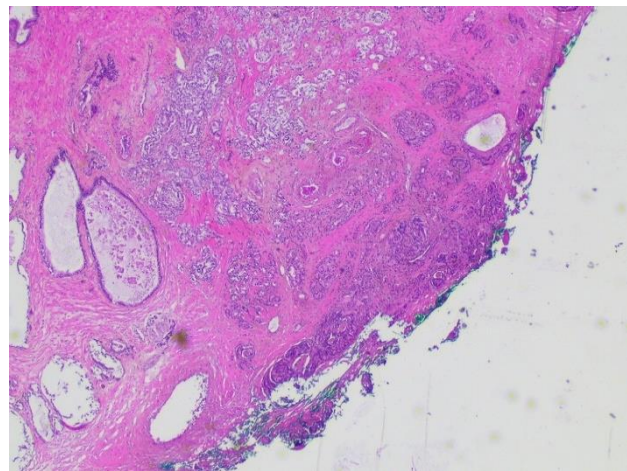


Figure 21. Foyer de résection R1 (HE x25).
Présence de glandes tumorales présentant des artefacts d'électrocoagulation au contact des limites.

- **Taille du foyer tumoral au contact des limites chirurgicales (Figure 22)**

Dans le groupe avec récurrence, la tumeur n'était pas au contact des limites chirurgicales (R0) chez 10 patients (47,6%). Le foyer au contact (R1) mesurait moins de 10 mm chez 4 patients (19,1%) et 10 mm ou plus chez 7 patients (33,3%).

Dans le groupe sans récurrence, la tumeur n'était pas au contact des limites chirurgicales (R0) chez 64 patients (77,1%). Le foyer au contact (R1) mesurait moins de 10 mm chez 15 patients (18,1%), 10 mm ou plus chez 3 patients (3,6%) et n'était pas évaluable (Rx) chez 1 patient (1,2%).

Il a été observé une association statistiquement significative entre un foyer tumoral de plus grande taille au contact des limites chirurgicales et le risque de récurrence ($p < 0,001$).

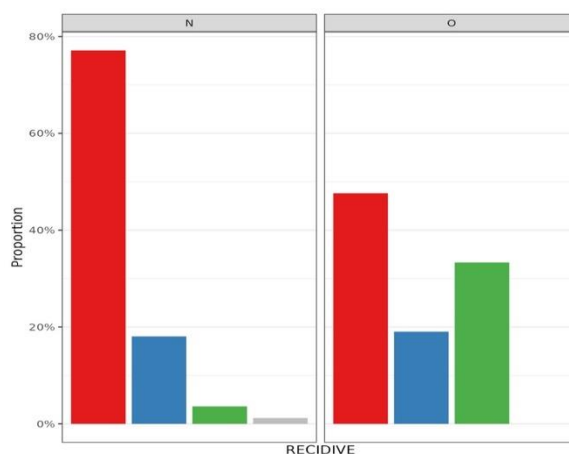


Figure 22. Taille du foyer R1 selon récurrence.
Rouge : 0 mm. Bleu : < 10 mm. Vert : ≥ 10 mm. Gris : n/a

- **Distribution autour d'un seuil de 10 mm de limites au contact (Figure 23)**

Pour cette analyse, la variable « taille du foyer R1 » a été binarisée. Deux groupes ont été constitués : le groupe « < 10 mm » comprenant tous les patients classés R0 et ceux classés R1 avec moins de 10 mm de tumeur au contact des limites ; et le groupe « ≥ 10 mm » comprenant tous les patients classés R1 avec 10 mm ou plus de tumeur au contact des limites.

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients (33,3%) avaient 10 mm de tumeur ou plus au contact des limites et 14 patients (66,7%) avaient moins de 10 mm. Dans le groupe sans récurrence, 3 patients (3,6%) avaient 10 mm de tumeur ou plus au contact des limites, 79 patients (95,2%) avaient moins de 10 mm et 1 patient (1,2%) n'était pas évaluable.

Il a été observé une association statistiquement significative entre un foyer tumoral de plus 10 mm au contact des limites et le risque de récurrence (**p < 0,001**).

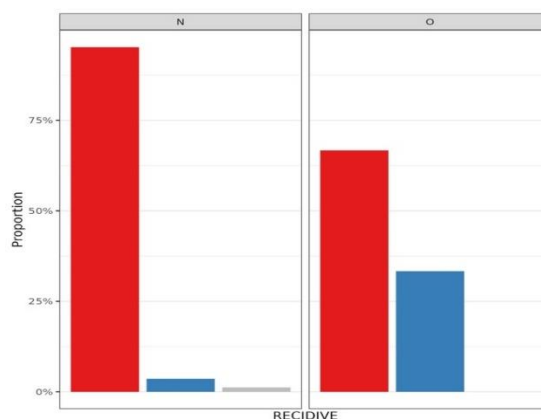


Figure 23. Distribution autour d'un seuil de 10 mm de résection R1 selon récurrence.
Rouge : < 10 mm. Bleu : ≥ 10 mm. Gris : n/a

Tableau 3 : Facteurs de risque de récurrence – Analyse univariée

		Absence de récurrence (n = 83) (79.8%)	Récurrence (n = 21) (20.2%)	Total (n = 104)	P
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLIQUES					
Age moyenne (écart-type)		71.4 (6.23)	72.3 (5.49)	71.6 (6.07)	0.533
PSA au diagnostic (ng/ml) moyenne (écart-type)		8.73 (3.87)	8.51 (4.37)	8.68 (3.96)	0.836
Volume prostatique (cm ³) moyenne (écart-type)		50.0 (21.9)	53.0 (32.8)	50.6 (24.3)	0.701
Densité prostatique moyenne (écart-type)		19.9% (0.106)	17.8% (0.0625)	19.5% (0.0991)	0.235
Nombre de biopsies prostatiques moyenne (écart-type)		12.5 (1.75)	12.4 (1.75)	12.5 (1.74)	0.814
Nombre de BP ciblées nombre (%)	0	76 (91.6%)	21 (100%)	97 (93.3%)	0.786
	1	4 (4.8%)	0 (0%)	4 (3.8%)	
	2	3 (3.6%)	0 (0%)	3 (2.9%)	
Délai diagnostic-opération (mois) moyenne (écart-type)		4.43 (5.06)	3.86 (2.03)	4.32 (4.61)	0.419
PSA post-opératoire (ng/ml) moyenne (écart-type)		0.00892 (0.0281)	0.0514 (0.128)	0.0175 (0.0639)	0.144
PSA suivi (ng/ml) moyenne (écart-type)		0.00301 (0.0126)	0.0781 (0.133)	0.0182 (0.0671)	0.018
Temps de suivi (mois) moyenne (écart-type)		82.2 (17.0)	78.1 (20.1)	81.4 (17.7)	0.403
Complications post-opératoires nombre (%)	Absence	61 (73.5%)	14 (66.7%)	75 (72.1%)	0.533
	Présence	22 (26.5%)	7 (33.3%)	29 (27.9%)	
Séquelles au long cours nombre (%)	Absence	11 (13.3%)	4 (19.0%)	15 (14.4%)	0.497
	Présence	72 (86.7%)	17 (81.0%)	89 (85.6%)	
BIOPSIES PROSTATIQUES					
Nombre de BP positives moyenne (écart-type)		4.46 (2.75)	4.38 (2.91)	4.44 (2.77)	0.914
Pourcentage de BP positives moyenne (écart-type)		35.4% (22.6)	36.2% (24.5)	35.6% (22.9)	0.899
Nombre de BP ciblées positives moyenne (écart-type)		0.0602 (0.286)	0 (0)	0.0481 (0.256)	0.058

Score de Gleason (ISUP) nombre (%)	6 (3+3) (I) 7 (3+4) (II)	51 (61.4%) 32 (38.6%)	6 (28.6%) 15 (71.4%)	57 (54.8%) 47 (45.2%)	0.014
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0 < 5 ≥ 5 et < 10 ≥ 10 et < 15 ≥ 15	51 (61.4%) 12 (14.5%) 11 (13.3%) 3 (3.6%) 6 (7.2%)	6 (28.6%) 3 (14.3%) 5 (23.8%) 3 (14.3%) 4 (19.0%)	57 (54.8%) 15 (14.4%) 16 (15.4%) 6 (5.8%) 10 (9.6%)	0.020
Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 nombre (%)	< 5 ≥ 5	63 (75.9%) 20 (24.1%)	9 (42.8%) 12 (57.2%)	72 (69.2%) 32 (30.8%)	0.008
Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 nombre (%)	< 10 ≥ 10	74 (89.2%) 9 (10.8%)	14 (66.7%) 7 (33.3%)	88 (84.6%) 16 (15.4%)	0.018
Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 nombre (%)	< 15 ≥ 15	77 (92.8%) 6 (7.2%)	17 (81.0%) 4 (19.0%)	94 (90.4%) 10 (9.6%)	0.113
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence Présence	78 (94.0%) 5 (6.0%)	19 (90.5%) 2 (9.5%)	97 (93.3%) 7 (6.7%)	0.627
Engainements tumoraux péri- ou intranerveux nombre (%)	Absence Présence	64 (77.1%) 19 (22.9%)	16 (76.2%) 5 (23.8%)	80 (76.9%) 24 (23.1%)	1
Extension tumorale extraprostatique nombre (%)	Absence Présence	82 (98.8%) 1 (1.2%)	20 (95.2%) 1 (4.8%)	102 (98.1%) 2 (1.9%)	0.365
Nombre de lobes atteints nombre (%)	1 2 n/a	33 (39.8%) 49 (59.0%) 1 (1.2%)	7 (33.3%) 14 (66.7%) 0 (0%)	40 (38.5%) 63 (60.6%) 1 (0.9%)	0.742

PROSTATECTOMIES					
Taille du foyer tumoral (cm) moyenne (écart-type)		2.52 (1.06)	2.86 (1.05)	2.59 (1.06)	0.195
Score de Gleason nombre (%)	6 (3+3)	22 (26.5%)	0 (0%)	22 (21.2%)	0.006
	7 (3+4)	61 (73.5%)	21 (100%)	82 (78.8%)	
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0%	22 (26.5%)	0 (0%)	22 (21.2%)	0.002
	< 5%	25 (30.1%)	5 (23.8%)	30 (28.9%)	
	≥ 5 et < 10	15 (18.1%)	2 (9.5%)	17 (16.3%)	
	≥ 10 et < 15	8 (9.6%)	7 (33.3%)	15 (14.4%)	
	≥ 15	13 (15.7%)	7 (33.3%)	20 (19.2%)	
Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 nombre (%)	< 5	47 (56.6%)	5 (23.8%)	52 (50.0%)	0.015
	≥ 5	36 (43.4%)	16 (76.2%)	52 (50.0%)	
Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 nombre (%)	< 10	62 (74.7%)	7 (33.3%)	69 (66.3%)	<0.001
	≥ 10	21 (25.3%)	14 (66.7%)	35 (33.7%)	
Distribution autour d'un seuil à 15% de grade 4 nombre (%)	< 15	70 (84.3%)	14 (66.7%)	84 (80.8%)	0.116
	≥ 15	13 (15.7%)	7 (33.3%)	20 (19.2%)	
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	67 (80.7%)	13 (61.9%)	80 (76.9%)	0.084
	Présence	16 (19.3%)	8 (38.1%)	24 (23.1%)	
Engainements tumoraux péri- ou intranerveux nombre (%)	Absence	26 (31.3%)	3 (14.3%)	29 (27.9%)	0.174
	Présence	57 (68.7%)	18 (85.7%)	75 (72.1%)	
Extension tumorale extraprostatique nombre (%) (n = 99)	Absence	67 (83.7%)	12 (63.2%)	79 (79.8%)	0.059
	Présence	13 (16.3%)	7 (36.8%)	20 (20.2%)	
Extension endovasculaire nombre (%)	Absence	83 (100%)	20 (95.2%)	103 (99.1%)	0.202
	Présence	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (0.9%)	

Stade tumoral selon la classification pTNM nombre (%)	pT2	67 (80.7%)	12 (57.2%)	79 (76.0%)	0.045
	pT3a	13 (15.7%)	7 (33.3%)	20 (19.2%)	
	pT3b	3 (3.6%)	2 (9.5%)	5 (4.8%)	
Taille du foyer d'EEP (pT3a) (mm) nombre (%) (n = 20)	pT3a/min	7 (53.8%)	2 (28.6%)	9 (45%)	0.374
	pT3a/max	6 (46.2%)	5 (71.4%)	11 (55%)	
Stade ganglionnaire selon la classification pTNM nombre (%)	pN0	44 (53.0%)	9 (42.8%)	53 (51.0%)	0.557
	pNx	39 (47.0%)	12 (57.2%)	51 (49.0%)	
Qualité de la résection chirurgicale nombre (%)	R0	64 (77.1%)	10 (47.6%)	74 (71.2%)	0.015
	R1	18 (21.7%)	11 (52.4%)	29 (27.9%)	
	Rx	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)	
Taille du foyer tumoral au contact des limites chirurgicales (mm) nombre (%)	0	64 (77.1%)	10 (47.6%)	74 (71.2%)	<0.001
	< 10	15 (18.1%)	4 (19.1%)	19 (18.3%)	
	≥ 10	3 (3.6%)	7 (33.3%)	10 (9.6%)	
	n/a	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)	
Distribution autour d'un seuil de 10 mm de limites au contact nombre (%)	< 10	79 (95.2%)	14 (66.7%)	93 (89.5%)	<0.001
	≥ 10	3 (3.6%)	7 (33.3%)	10 (9.6%)	
	n/a	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.9%)	

3 – Analyse multivariée

A la suite de l'analyse univariée, 4 modèles d'analyse multivariée ont été réalisés de manière indépendante. Le choix a été fait de faire 2 modèles différents pour les biopsies et pour les pièces opératoires pour séparer les variables « seuil à 5% » et « seuil à 10% » afin d'éviter la forte colinéarité entre ces deux variables. Les résultats de ces analyses sont résumés dans les **tableaux 4 et 5**.

Concernant les biopsies prostatiques, les variables suivantes ont été retenues :

- Age
- Pourcentage de grade 4 autour des seuils à 5% et 10%, séparément
- Architecture cribriforme
- EPN / EIN
- EEP

Deux variables sur biopsies étaient significativement associées au risque de récurrence :

- Modèle 1 : pourcentage de grade 4 supérieur à un seuil fixé à 5%
 - OR 5,41 (IC95 1.77 ; 16.52) → p = 0,003
- Modèle 2 : pourcentage de grade 4 supérieur à un seuil fixé à 10%
 - OR 4,83 (IC95 1.38 ; 16.88) → p = 0,014

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de récurrence et l'âge, la présence d'architecture cribriforme, d'EPN / EIN ou d'EEP sur biopsies prostatiques, quel que soit le modèle utilisé.

Concernant les prostatectomies, les variables suivantes ont été retenues :

- Age
- Pourcentage de grade 4 autour des seuils à 5% et 10%, séparément
- Stade tumoral pT selon la classification pTNM
- Qualité de la résection chirurgicale R

Trois variables sur prostatectomies étaient significativement associées au risque de récurrence :

- Modèle 3 : pourcentage de grade 4 supérieur à un seuil fixé à 5%
 - OR 3,90 (IC95 1.20 ; 12.70) → p = 0,024
- Modèle 4 : pourcentage de grade 4 supérieur à un seuil fixé à 10%
 - OR 6,29 (IC95 1.96 ; 20.20) → p = 0,002
- Qualité de la résection chirurgicale R1
 - Modèle 3 : OR 3,65 (IC95 1.24 ; 10.76) → p = 0,019
 - Modèle 4 : OR 4,06 (IC95 1.27 ; 13.03) → p = 0,018

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de récurrence et l'âge ou le stade tumoral pT.

Tableau 4 : Analyse multivariée en relation avec les biopsies prostatiques

	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée	
		Odds Ratio (IC 95%)	p
MODELE 1 : SEUIL DE GRADE 4 FIXE A 5%			
Age	0.533	1.01 (IC95 0.93 ; 1.11)	0.753
Seuil de grade 4 à 5%	0.008	5.41 (IC95 1.77 ; 16.52)	0.003
Architecture cribriforme	0.627	1.26 (IC95 0.20 ; 8.16)	0.806
EPN / EIN	1	0.42 (IC95 0.10 ; 1.73)	0.230
EEP	0.365	6.83 (IC95 0.26 ; 178.81)	0.249
MODELE 2 : SEUIL DE GRADE 4 FIXE A 10%			
Age	0.533	1.02 (IC95 0.93 ; 1.11)	0.668
Seuil de grade 4 à 10%	0.018	4.83 (IC95 1.38 ; 16.88)	0.014
Architecture cribriforme	0.627	0.87 (IC95 0.13 ; 5.98)	0.888
EPN / EIN	1	0.70 (IC95 0.18 ; 2.71)	0.609
EEP	0.365	7.42 (IC95 0.35 ; 159.10)	0.200

Tableau 5 : Analyse multivariée en relation avec les prostatectomies

	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée	
		Odds Ratio (IC 95%)	p
MODELE 3 : SEUIL DE GRADE 4 FIXE A 5%			
Age	0.533	1.01 (IC95 0.93 ; 1.11)	0.766
Seuil de grade 4 à 5%	0.015	3,90 (IC95 1.20 ; 12.70)	0.024

Stade tumoral pT selon pTNM	pT2	0.045	Valeur de référence pour le stade tumoral	
	pT3a		1.90 (IC95 0.57 ; 6.27)	0.293
	pT3b		1.23 (IC95 0.16 ; 9.68)	0.842
Résection chirurgicale R	R0	<0.001	Valeur de référence pour la résection R	
	R1		3,65 (IC95 1.24 ; 10.76)	0.019
	Rx		<i><0.001 (IC95 n/a)</i>	<i>0.992</i>
MODELE 4 : SEUIL DE GRADE 4 FIXE A 10%				
Age		0.533	1.01 (IC95 0.92 ; 1.11)	0.830
Seuil de grade 4 à 10%		<0.001	6,29 (IC95 1.96 ; 20.20)	0.002
Stade tumoral pT selon pTNM	pT2	0.045	Valeur de référence pour le stade tumoral	
	pT3a		1.62 (IC95 0.45 ; 5.86)	0.460
	pT3b		0.83 (IC95 0.09 ; 7.89)	0.872
Résection chirurgicale R	R0	0.015	Valeur de référence pour la résection R	
	R1		4,06 (IC95 1.27 ; 13.03)	0.018
	Rx		<i><0.001 (IC95 n/a)</i>	<i>0.992</i>

4 – Analyse de survie

Une analyse de survie à partir des biopsies prostatiques a été menée afin d'étudier le temps de survie sans récurrence par rapport au score de Gleason et au pourcentage de grade 4. Un test du Log Rank a été réalisé pour comparer les courbes. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 6** et par les **Figures 24 à 28**.

Chez les 21 patients récidivants, le temps de survie sans récurrence était en moyenne de 31,7 mois, avec une médiane de 31 mois et des extrêmes allant de 5 mois à 65 mois.

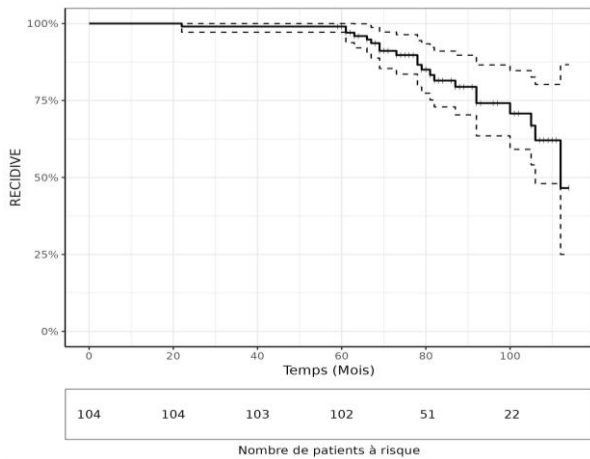


Figure 24. Courbe de survie de la population globale.

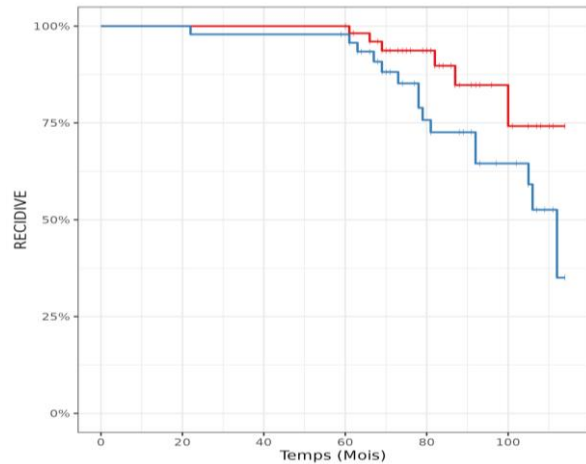


Figure 25. Analyse de survie par rapport au score de Gleason sur BP.
Rouge : GS6. Bleu : GS7.

Les patients GS7 sur biopsies avaient un taux de survie sans récurrence de 35,1% (IC95 14.4% ; 85.3%), contre 74,2% (IC95 54.6% ; 100.0%) pour les patients GS6 ($p = 0,069$).

Parmi les patients GS7, ceux ayant moins de 5% de grade 4 sur biopsies avaient un taux de survie sans récurrence de 60,0% (IC95 33.1% ; 100.0%), ceux ayant entre 5% et 10% de grade 4 avaient un taux de survie sans récurrence de 48,6% (IC95 23.7% ; 99.4%), ceux ayant entre 10% et 15% de grade 4 avaient un taux de survie sans récurrence de 33,3% (IC95 7.46% ; 100.0%), et ceux ayant 15% de grade 4 ou plus avaient un taux de survie sans récurrence de 0% ($p = 0,237$).

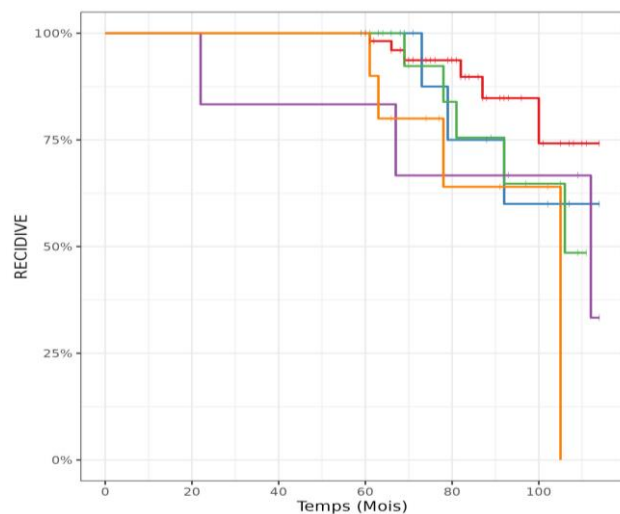


Figure 26. Analyse de survie par rapport au pourcentage de grade 4 sur BP.
Rouge : 0%. Bleu : < 5%. Vert : 5-10%. Violet : 10-15%. Orange : $\geq 15\%$.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la distribution des patients autour de seuils fixés à 5% et 10% de grade 4. Les patients possédant moins de 5% de grade 4 avaient un taux de survie sans récurrence de 72,2% (IC95 56.1% ; 92.8%), contre 24,9% (IC95 5.74% ; 100.0%) pour ceux ayant 5% de grade 4 ou plus ($p = 0,055$). Les patients possédant moins de 10% de grade 4 avaient un taux de survie sans récurrence de 64,1% (IC95 48.3% ; 85.1%), contre 24,8% (IC95 5.31% ; 100.0%) pour ceux ayant 10% de grade 4 ou plus ($p = 0,080$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'ensemble des variables étudiées en analyse de survie.

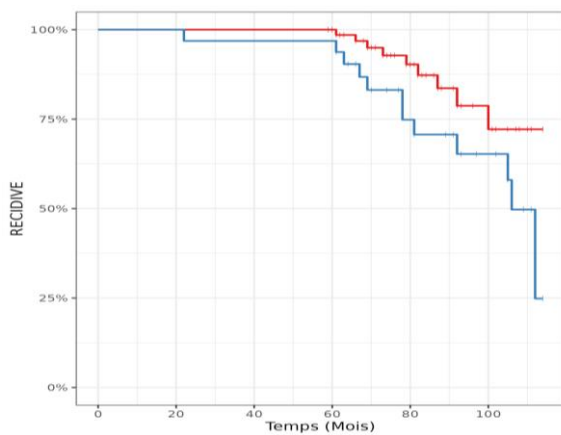


Figure 27. Analyse de survie par rapport au seuil à 5%.
Rouge : < 5%. Bleu : $\geq 5\%$.

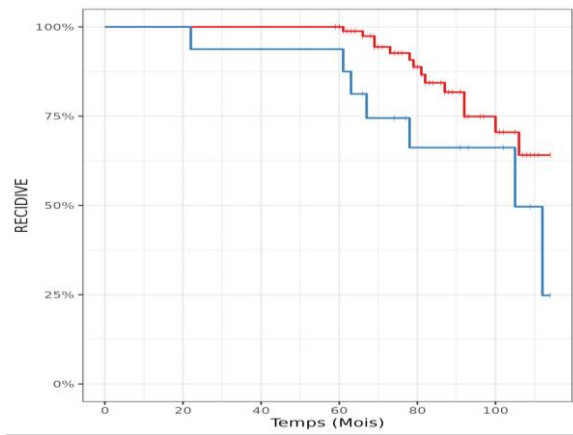


Figure 28. Analyse de survie par rapport au seuil à 10%.
Rouge : < 10%. Bleu : $\geq 10\%$.

Tableau 6 : Analyse de survie à partir des biopsies prostatiques

		Nombre (n = 104)	Nombre de récidives	Taux de survie (IC95%)	p
Score de Gleason nombre (%)	6 (3+3)	57 (54.8%)	6 (10.5%)	74.2% (54.6% ; 100.0%)	0.069
	7 (3+4)	47 (45.2%)	15 (31.9%)	35.1% (14.4% ; 85.3%)	
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	57 (54.8%)	6 (10.5%)	74.2% (54.6% ; 100.0%)	0.237
	< 5	15 (14.4%)	3 (20.0%)	60.0% (33.1% ; 100.0%)	
	≥ 5 et < 10	16 (15.4%)	5 (31.2%)	48.6% (23.7% ; 99.4%)	
	≥ 10 et < 15	6 (5.8%)	3 (50.0%)	33.3% (7.46% ; 100.0%)	
	≥ 15	10 (9.6%)	4 (40.0%)	0% (n/a)	

Distribution autour d'un seuil à 5% de grade 4 nombre (%)	< 5	72 (69.2%)	9 (12.5%)	72.2% (56.1% ; 92.8%)	0.055
	≥ 5	32 (30.8%)	12 (37.5%)	24.9% (5.74% ; 100.0%)	
Distribution autour d'un seuil à 10% de grade 4 nombre (%)	< 10	88 (84.6%)	14 (15.9%)	64.1% (48.3% ; 85.1%)	0.080
	≥ 10	16 (15.4%)	7 (43.7%)	24.8% (5.31% ; 100.0%)	

5 – Analyse de la concordance entre biopsies et prostatectomies

Les 5 données histologiques communes à l'analyse des biopsies prostatiques et des pièces de prostatectomies ont été comparées afin d'évaluer la concordance des résultats de l'étude et mettre en évidence le degré de corrélation entre les deux types de prélèvements pour chaque patient. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 7**.

L'évaluation du pourcentage du grade 4 est la seule variable qui ne présente pas de différence statistiquement significative lors du passage des biopsies aux pièces opératoires ($p = 0,478$), malgré une tendance en faveur de taux plus élevés de grade 4 sur prostatectomies.

Il existe cependant des différences statistiquement significatives concernant le score de Gleason et la présence d'architecture cribriforme, d'EPN/EIN et d'EEP lors du passage des biopsies aux pièces opératoires ($p < 0,001$).

Lors de l'analyse histologiques des pièces de prostatectomies, les tumeurs sont 1,7 fois plus souvent classées GS7 que sur BP (78,8% contre 45,2%). Il est également observé 3,4 fois plus souvent d'architecture cribriforme (23,1% contre 6,7% tous patients confondus, soit 29,3% contre 14,9% des patients avec grade 4), 3,1 fois plus souvent d'engainements tumoraux périnerveux ou intranerveux (72,1% contre 23,1%) et 12,6 fois plus souvent d'extension tumorale extraprostatique (24,0% contre 1,9%) sur pièces opératoires que sur biopsies prostatiques.

Tableau 7 : Comparaison des données histologiques communes sur BP et sur pièces

		Biopsies prostatiques (n = 104)	Prostatectomies (n = 104)	p
Score de Gleason nombre (%)	6 (3+3)	57 (54.8%)	22 (21.2%)	<0.001
	7 (3+4)	47 (45.2%)	82 (78.8%)	
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	57 (54.8%)	22 (21.2%)	0.478
	< 5	15 (14.4%)	30 (28.9%)	
	≥ 5 et < 10	16 (15.4%)	17 (16.3%)	
	≥ 10 et < 15	6 (5.8%)	15 (14.4%)	
	≥ 15	10 (9.6%)	20 (19.2%)	
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	97 (93.3%)	80 (76.9%)	<0.001
	Présence	7 (6.7%)	24 (23.1%)	
Engainements tumoraux péri- ou intranerveux nombre (%)	Absence	80 (76.9%)	29 (27.9%)	<0.001
	Présence	24 (23.1%)	75 (72.1%)	
Extension tumorale extraprostatique nombre (%)	Absence	102 (98.1%)	79 (76.0%)	<0.001
	Présence	2 (1.9%)	25 (24.0%)	

6 – Etude des comptes-rendus et concordance des résultats

Les 208 comptes-rendus initiaux des 104 patients inclus ont été relus et analysés.

Parmi les 104 comptes-rendus de biopsies prostatiques, 55 (52,9%) comportaient la mention des 6 critères histopronostiques de l'adénocarcinome prostatique sur BP (nombre de BP positives, score de Gleason, taux de grade 4, architecture cribriforme, EPN ou EIN, et EEP). Il manquait 1 critère pour 23 comptes-rendus (22,1%) et 2 critères pour 26 comptes-rendus (25,0%). Le critère le plus souvent manquant était le pourcentage de grade 4 (41 comptes-rendus sur 47 avec grade 4, soit 87,2%), suivi par la présence ou non d'architecture

cribriforme (28 comptes-rendus sur 47 avec grade 4, soit 59,6%) et la présence ou non d'EPN ou EIN (5 comptes-rendus, soit 4,8%). Un seul compte-rendu ne mentionnait pas le caractère uni- ou bilatéral du cancer en raison de l'absence de cartographie dans les renseignements cliniques communiqués (0,9%).

Parmi les 104 comptes-rendus de prostatectomies, 18 (17,3%) comportaient la mention des 7 critères histopronostiques de l'adénocarcinome prostatique sur pièce de prostatectomie (score de Gleason, taux de grade 4, architecture cribriforme, EPN ou EIN, EV, classification pTNM (comprenant les EEP et l'invasion des VS), qualité de résection R). Il manquait 1 critère pour 46 comptes-rendus (44,2%), 2 critères pour 35 comptes-rendus (33,7%) et 3 critères pour 5 comptes-rendus (4,8%). Le critère le plus souvent manquant était le pourcentage de grade 4 (76 comptes-rendus sur 87 avec grade 4, soit 87,4%), suivi par la présence ou non d'architecture cribriforme (50 comptes-rendus sur 87 avec grade 4, soit 57,5%) et la présence ou non d'EPN ou EIN (5 comptes-rendus, soit 4,8%). La taille du foyer tumoral n'était précisée que sur 18 comptes-rendus (17,3%), mais ce critère ne fait pas partie de la liste des critères recommandés par l'AJCC-UICC.

Les données histologiques présentes sur les comptes-rendus anatomopathologiques initiaux ont ensuite été comparées aux données récupérées lors de la relecture des lames d'histologie pour chaque patient. Les données manquantes sur les comptes-rendus initiaux n'ont pas été considérées comme des discordances. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 8**.

Malgré une certaine variabilité inter-observateurs, il n'a été mis en évidence de différence statistiquement significative que sur le nombre ($p < 0,001$) et le pourcentage ($p = 0,014$) de biopsies positives, et la taille du foyer tumoral ($p = 0,021$).

Il y avait une moyenne de 4,13 BP positives (33,5%) avec une médiane de 3 à la lecture des comptes-rendus initiaux contre 4,44 BP positives (35,6%) avec une médiane de 4 à la relecture des lames d'histologie. Le grand axe du foyer tumoral mesurait 1,82 cm en moyenne avec une médiane de 1,20 cm à la lecture des comptes-rendus initiaux contre 2,59 cm en moyenne avec une médiane de 2,50 cm à la relecture des lames d'histologie.

Une concordance parfaite des résultats avant et après relecture des lames a été observée pour le nombre de biopsies ciblées positives. Des discordances ont été observées dans les variables restantes, sans toutefois représenter de différence statistiquement significative.

L'analyse de concordance sur le stade ganglionnaire pN n'a pas été effectuée, la réalisation ou non d'un curage ganglionnaire ne dépendant pas de l'analyse histologique.

Tableau 8 : Comparaison des résultats initiaux avec les résultats de l'étude

		Résultats initiaux	CR avec mention du critère n (%)	Résultats après relecture (n = 104)	Nombre de discordances n (%)	p
BIOPSIES PROSTATIQUES						
Nombre de BP positives moyenne (écart-type)		4.13 (2.66)	104 (100%)	4.44 (2.77)	35 (33.7%)	<0.001
Pourcentage de BP positives moyenne (écart-type)		33.5% (21.6)	104 (100%)	35.6% (22.9)	35 (33.7%)	0.014
Nombre de BP ciblées positives moyenne (écart-type)		0.0481 (0.256)	104 (100%)	0.0481 (0.256)	0 (0%)	-
Score de Gleason (ISUP) nombre (%)	6 (3+3) (I)	57 (54.8%)	104 (100%)	57 (54.8%)	20 (19.2%)	1
	7 (3+4) (II)	47 (45.2%)		47 (45.2%)		
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	57 (90.4%)	63 (60.6%)	57 (54.8%)	14 (22.2%)	0.081
	< 5	0 (0%)		15 (14.4%)		
	≥ 5 et < 10	2 (3.2%)		16 (15.4%)		
	≥ 10 et < 15	2 (3.2%)		6 (5.8%)		
	≥ 15	2 (3.2%)		10 (9.6%)		
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	70 (92.1%)	76 (73.1%)	97 (93.3%)	7 (9.2%)	0.450
	Présence	6 (7.9%)		7 (6.7%)		
EPN / EIN nombre (%)	Absence	73 (73.7%)	99 (95.2%)	80 (76.9%)	11 (11.1%)	0.546
	Présence	26 (26.3%)		24 (23.1%)		

EEP nombre (%)	Absence	102 (98.1%)	104 (100%)	102 (98.1%)	2 (1.9%)	1
	Présence	2 (1.9%)		2 (1.9%)		
Nombre de lobes atteints nombre (%)	1	45 (43.7%)	104 (100%)	40 (38.5%)	7 (6.7%)	0.131
	2	58 (56.3%)		63 (60.6%)		
	n/a	1 (0.9%)		1 (0.9%)		
PROSTATECTOMIES						
Taille du foyer tumoral (cm) moyenne (écart-type)		1.82 (1.18)	18 (17.3%)	2.59 (1.06)	-	0.021
Score de Gleason nombre (%)	6 (3+3)	17 (16.3%)	104 (100%)	22 (21.2%)	17 (16.3%)	0.332
	7 (3+4)	87 (83.7%)		82 (78.8%)		
Pourcentage de grade 4 nombre (%)	0	17 (60.7%)	28 (26.9%)	22 (21.2%)	10 (35.7%)	0.502
	< 5	0 (0%)		30 (28.9%)		
	≥ 5 et < 10	4 (14.3%)		17 (16.3%)		
	≥ 10 et < 15	3 (10.7%)		15 (14.4%)		
	≥ 15	4 (14.3%)		20 (19.2%)		
Architecture cribriforme nombre (%)	Absence	47 (87.0%)	54 (51.9%)	80 (76.9%)	10 (18.5%)	0.114
	Présence	7 (13.0%)		24 (23.1%)		
EPN / EIN nombre (%)	Absence	23 (22.1%)	104 (100%)	29 (27.9%)	16 (15.4%)	0.211
	Présence	81 (77.9%)		75 (72.1%)		
EV nombre (%)	Absence	102 (98.1%)	104 (100%)	103 (99.1%)	1 (0.9%)	1
	Présence	2 (1.9%)		1 (0.9%)		
Stade pT selon la classification pTNM nombre (%)	pT2	85 (81.7%)	104 (100%)	79 (76.0%)	14 (13.5%)	0.761
	pT3a	15 (14.4%)		20 (19.2%)		
	pT2	4 (3.9%)		5 (4.8%)		

Qualité de la résection chirurgicale nombre (%)	R0	68 (65.4%)	104 (100%)	74 (71.2%)	13 (12.5%)	0.441
	R1	34 (32.7%)		29 (27.9%)		
	Rx	2 (1.9%)		1 (0.9%)		
Taille du foyer tumoral au contact des limites chirurgicales (mm) nombre (%)	0	68 (66.7%)	104 (100%)	74 (71.2%)	19 (18.3%)	0.716
	< 10	28 (27.4%)		19 (18.3%)		
	≥ 10	6 (5.9%)		10 (9.6%)		
	n/a	2 (1.9%)		1 (0.9%)		

IV – DISCUSSION

Historiquement, l'adénocarcinome prostatique est classé depuis 1966 selon le score de Gleason, initialement établi par Donald F. Gleason et des membres du Groupe Coopératif de Recherche en Urologie de l'Administration des Anciens Combattants (26–29) (Annexe 1).

En se basant sur l'architecture et la différenciation histologique de la tumeur observée au microscope optique, DF. Gleason a défini 5 grades ayant été considérés comme points de repère pendant près de 50 ans pour le diagnostic histologique de l'adénocarcinome prostatique et la prise en charge des patients. Le score de Gleason a été révisé à plusieurs reprises depuis sa création, notamment avec la disparition des grades 1 et 2 et l'apparition de la classification ISUP, mais il est encore aujourd'hui la méthode de référence pour la gradation histologique de l'adénocarcinome prostatique, tant sur biopsies que sur prostatectomies (9–11).

Bien que le grade histologique selon Gleason soit l'un des facteurs pronostiques les plus performants existants à ce jour dans le cadre de l'adénocarcinome prostatique (6,30,31), ainsi que l'un des plus largement utilisés, il comporte tout de même des limites.

Le score de Gleason est intrinsèquement sujet à une **variabilité inter-observateurs et intra-observateur** (32–34). L'examen histologique étant une analyse par définition subjective, l'interprétation des caractéristiques microscopiques de la tumeur et l'attribution d'un score de Gleason à celle-ci peut manquer de reproductibilité, chez les médecins anatomopathologistes pratiquant la pathologie générale mais également, dans une moindre mesure, chez les médecins experts en pathologie urologique. Dans deux de leurs études, Allsbrook *et al.* se sont intéressés à la reproductibilité inter-observateurs du score de Gleason au sein de 41 pathologistes généraux (35) et 10 pathologistes experts en pathologie urologique (36). Concernant les pathologistes généraux, leurs résultats estimaient un accord inter-observateurs « modéré » en comparant leurs résultats avec un diagnostic de consensus posé par des uro-pathologistes experts, avec un coefficient de corrélation $\kappa = 0,435$. Dans le cas des uro-pathologistes, l'accord inter-observateurs était globalement « important » en comparant leurs résultats entre eux, avec un coefficient de corrélation κ allant de 0,56 à 0,70 ; un seul pathologiste expert étant classé en accord « modéré ». Dans notre étude, la variabilité inter-observateurs entre les 2 médecins pathologistes était minime, l'avis d'un troisième pathologiste extérieur à l'étude ayant été requise seulement 6 fois sur les 208 cas relus (2,9%)

afin de trancher quant à la présence de grade 4 au sein de biopsies prostatiques. Cette excellente reproductibilité peut probablement être expliquée par le fait que les 2 pathologistes possèdent les mêmes approches et façons d'analyser un adénocarcinome prostatique, l'un ayant été formé à la pathologie urologique par l'autre.

Il existait toutefois une variabilité inter-observateurs substantielle, mais souvent non significative, entre nos diagnostics et ceux portés par les médecins pathologistes ayant initialement lu les lames dans le cadre de leur activité professionnelle, avec des taux de discordance allant de 0,9% à 35,7%. Les discordances statistiquement significatives portaient sur le nombre et le pourcentage de biopsies positives, et dans une moindre mesure sur la taille du foyer tumoral. Concernant la taille du foyer tumoral, ce résultat est à pondérer en sachant que ce critère n'était mentionné que 18 fois sur les comptes-rendus. Les discordances ayant porté sur le pourcentage de grade 4 dans notre étude n'étaient pas statistiquement significatives par rapport au risque de récurrence. Cependant, il est à noter qu'en plus des discordances analysées dans l'étude, d'autres ont entraîné l'exclusion de 11 patients, 7 pour avoir été reclassés GS7 (4+3) et 4 pour la découverte d'un contingent de grade 5. Ces discordances auraient pu avoir un impact majeur sur la prise en charge des patients.

La présence d'un contingent de grade 4 représentant moins de 5% du volume tumoral n'était jamais précisée dans les comptes-rendus de prostatectomies car la mention d'un contingent mineur (ou tertiaire) n'est recommandée que depuis la conférence de consensus de l'ISUP 2019 (9). Dans le cas des biopsies, le contingent de plus haut grade doit être mentionné quel que soit son volume, mais aucun compte-rendu de biopsies prostatiques n'a rapporté la présence d'un contingent de moins de 5% de grade 4. Cela peut être dû au fait que la taille des foyers tumoraux sur biopsies peut être minime, il est donc difficile d'estimer avec précision le pourcentage de grade 4, notamment lorsque celui-ci est de faible importance.

La concordance entre nos résultats et les résultats initiaux était cependant parfaite en ce qui concerne le nombre de biopsies ciblées positives. Les biopsies ciblées échantillonnent des foyers tumoraux généralement densément cellulaires, leur positivité est donc le plus souvent facilement identifiable.

La variabilité inter-observateurs est déjà notable dans notre étude qui est monocentrique. Elle serait probablement bien plus importante en prenant en compte la variabilité inter-centres d'une étude multicentrique en l'absence de standardisation des techniques, les pratiques et formations pouvant être très différentes d'un service à l'autre.

Le manque de reproductibilité à l'attribution d'un score de Gleason peut avoir de multiples raisons.

L'adénocarcinome prostatique présente une **importante hétérogénéité morphologique** sur le plan histologique, et il en existe **plusieurs variants** (37). S'il est communément admis que le grade histologique est majoritairement dépendant de l'architecture et du degré de différenciation, cela n'a pas toujours été le cas ; même aujourd'hui, le manque de connaissance des différents variants est source d'erreurs.

La présence de micronodules collagéniques avec sécrétion mucineuse (« *mucinous fibroplasia* ») constitue un des aspects pathognomoniques de l'adénocarcinome prostatique. La présence de ces nodules fibreux au sein de la prolifération carcinomateuse peut déformer les glandes tumorales au contact, et faire faussement porter le diagnostic de GS7 sur une tumeur bien différenciée GS6 (**Figure 29**) (38). Cet aspect n'a pas été observé au cours de notre étude. La conférence de consensus de l'International Society of Urological Pathology de 2005 a statué sur le fait de « soustraire les micronodules collagéniques et grader la tumeur selon l'architecture glandulaire sous-jacente » (10), alors qu'aucune recommandation antérieure n'existait pour cet aspect. Cette approche est toujours appliquée à ce jour.

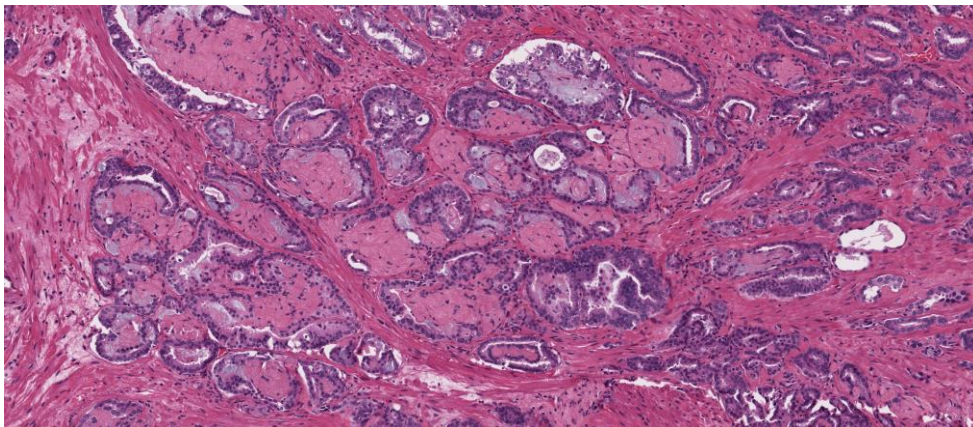


Figure 29. *Micronodules collagéniques avec sécrétion mucineuse au sein d'un adénocarcinome prostatique GS6 (HE x100).*

Les sous-types spumeux (« *foamy gland carcinoma* ») et mucineux de l'adénocarcinome prostatique sont des variants parfois rencontrés lors de l'examen histologique. Nous avons observé le variant spumeux à plusieurs reprises au sein de tumeurs GS6 durant la relecture des lames de notre étude, mais nous n'avons pas rencontré de variant mucineux.

Le variant spumeux est très majoritairement GS6, mais il existe tout de même de rares cas de grades plus élevés (**Figure 30**) (39). De ce fait, il a été recommandé en 2005 d'ignorer cette particularité, et de grader la tumeur en fonction de l'architecture glandulaire observée (10).

Dans le cas de l'adénocarcinome mucineux (**Figure 31**) (39), sa gradation a longtemps été débattue. Le consensus précédemment accepté était de classer ce sous-type en GS8 (4+4), mais de nombreux auteurs débattaient cette approche en raison de l'existence de glandes bien formées flottant au sein des flaques de mucine (10). La conférence de consensus de l'ISUP a tranché en 2014 sur ce point, et recommande d'ignorer la mucine extracellulaire et de grader la tumeur en fonction de l'architecture de la prolifération tumorale sous-jacente (11).

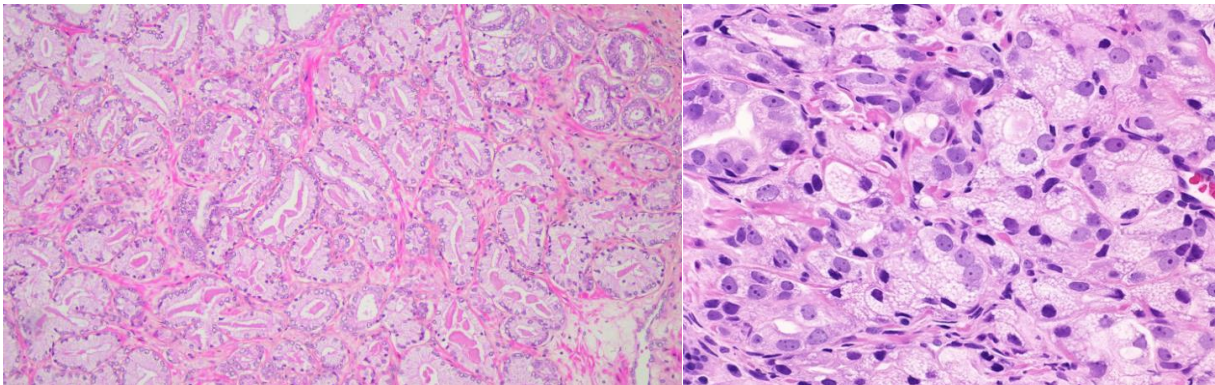


Figure 30. Adénocarcinomes prostatiques, variants spumeux.
A gauche : GS6 (HE x100). A droite : GS7 (HE x200).

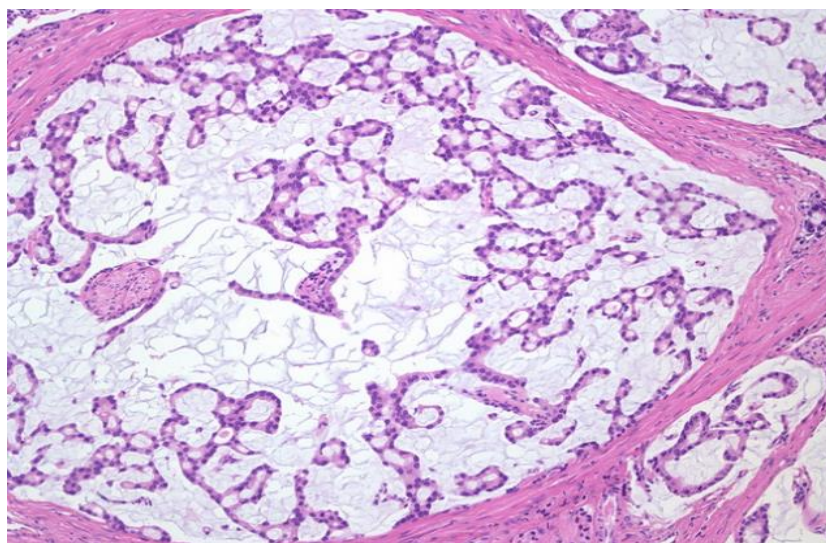


Figure 31. Adénocarcinome prostatique mucineux (HE x100).

Un troisième variant pouvant être à l'origine de diagnostics erronés est l'adénocarcinome à cellules vacuolisées ou à cellules en bague à chaton. Il ne représente le plus souvent qu'un petit contingent d'une tumeur plus volumineuse, et correspond la plupart du temps à un contingent de plus haut grade, même si cet aspect peut aussi être observé dans une tumeur GS6. La présence de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques peut donner l'impression d'observer de nombreuses lumières glandulaires, pouvant conduire à un faux diagnostic de GS6 devant une tumeur GS7. Nous n'avons observé qu'un seul cas comportant un contingent à cellules en bague à chaton dans notre étude (**Figure 32**).

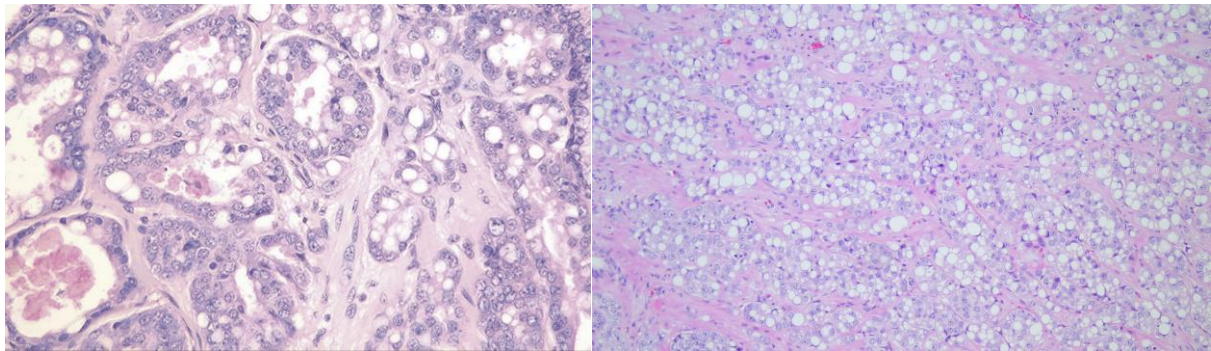


Figure 32. Adénocarcinomes prostatiques à cellules vacuolisées GS6 (à gauche, HE x200) et à cellules en bague à chaton GS7 (à droite, HE x100).

Il existe dans la littérature des notions contradictoires concernant la distinction entre l'adénocarcinome prostatique à cellules vacuolisées, et le véritable carcinome à cellules en bague à chaton (« *signet-ring cell carcinoma* ») primitif prostatique, qui serait plus rare, de plus haut grade et de plus mauvais pronostic. Premièrement, les vacuoles du carcinome à cellules en bague à chaton repousseraient par définition les noyaux tumoraux en périphérie des cellules, mais les vacuoles du carcinome à cellules vacuolisées peuvent avoir le même effet en fonction de leur volume. La conférence de consensus de l'ISUP 2005 souligne également la différence entre ces deux tumeurs notamment par la présence de mucine au sein des vacuoles du carcinome à cellules en bague à chaton, marquée par les colorations au PAS ou au Bleu Alcian, tandis que les vacuoles de l'adénocarcinome à cellules vacuolisées seraient optiquement vides (10). D'un autre point de vue, David J. Grignon a étudié le carcinome à cellules en bagues à chaton et explique que ses vacuoles peuvent très rarement contenir de la mucine, mais en sont le plus souvent dépourvues. Dans son étude où il s'est intéressé aux différents variants de l'adénocarcinome prostatique, il ne cite pas l'existence du carcinome à cellules vacuolisées (37). Dans une étude plus récente, Gupta *et al.* se sont penchés sur un cas

de carcinome à cellules en bague à chaton avant de faire une revue de la littérature à ce sujet. Selon eux, les vacuoles sont marquées par les colorations au PAS ou au Bleu Alcian dans environ 30% des cas (40). La distinction entre ces deux types de tumeur voire l'existence même du carcinome à cellules vacuolisées sont donc aujourd'hui toujours en discussion et sources de désaccords quant à la gradation. Le contingent à cellules en bague à chaton que nous avons rencontré a été classé en grade 4 au sein d'une tumeur GS7 (3+4).

L'adénocarcinome prostatique peut également avoir un aspect pseudo-atrophique (*Figure 33*), avec des glandes mal formées parfois micro-kystisées, des formations pseudo-papillaires et un volume cytoplasmique diminué (41,42). Cet aspect peut mimer un simple foyer d'atrophie glandulaire bénigne dans les cas extrêmes, mais n'est généralement pas prédominant, posant surtout des problèmes diagnostiques à l'examen de biopsies prostatiques qui ne passeraient que par ce contingent. C'est une forme fréquemment rencontrée en pratique courante, parfois remarquée au cours de notre étude.

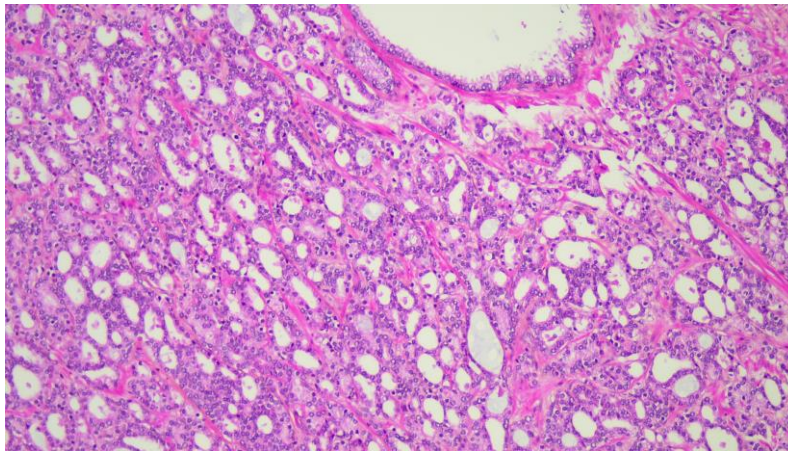


Figure 33. Adénocarcinome prostatique pseudo-atrophique (HE x100).

Outre les variants de l'adénocarcinome prostatique, **l'identification de l'architecture cribriforme** peut aussi s'avérer problématique dans certains cas, notamment en présence d'un contingent de grade 4 d'architecture fusionnée mais non cribriforme (*Figure 34*). Dans un autre esprit, il peut arriver que la présence d'un **dense stroma fibreux** plus ou moins hyalinisé puisse comprimer des glandes tumorales bien différenciées GS6, pouvant faussement les faire passer pour des GS7 (*Figure 35*). Ces deux aspects sont également souvent observés, tant en pratique courante que durant notre étude.

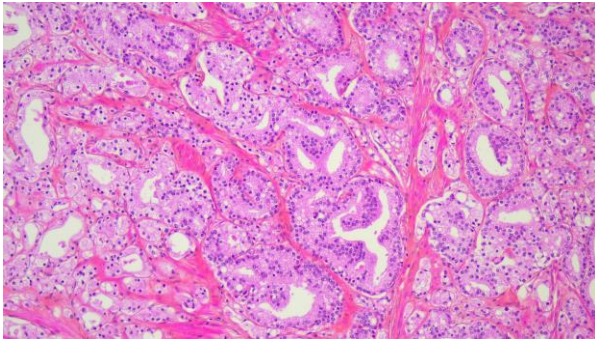


Figure 34. Architecture fusionnée, fausse image de foyer cribriforme (HE x100).

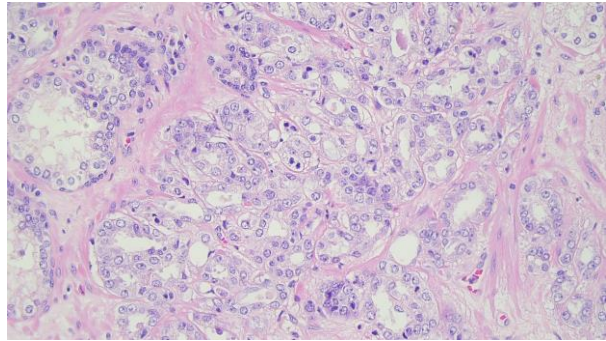


Figure 35. Foyer GS6, écrasé par un stroma fibreux en périphérie (HE x200).

Le problème se pose également dans la reconnaissance des **extensions extraprostatiques**. C'est un diagnostic assez rare sur biopsies de par le caractère souvent focal de l'EEP, mais il peut aussi être difficile à affirmer sur prostatectomies. L'adénocarcinome prostatique qui atteint les bordures de la prostate peut proliférer selon un type « *pushing* », c'est-à-dire qui va pousser les tissus adjacents sans forcément les détruire. Dans ce cas, la tumeur peut déformer les limites prostatiques anatomiques et donner de fausses impressions d'extension extraprostatique, alors qu'il persiste bien des fibres musculaires, fibreuses et élastiques en périphérie qui maintiennent la tumeur cantonnée à l'intérieur de l'organe (**Figure 36**). Il peut également arriver que la bordure prostatique se dédouble en réaction à la prolifération tumorale adjacente, enfermant alors un foyer de glandes tumorales au sein de ce dédoublement, créant une image de pseudo-extension extraprostatique qui ne doit pas être considérée comme une réelle EEP (**Figure 37**). Nous avons aperçu ces différents aspects à plusieurs reprises durant la relecture des lames de notre étude.

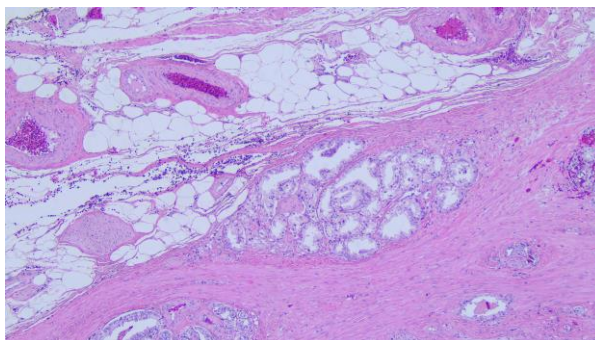


Figure 36. Prolifération de type "pushing" avec déformation de la bordure prostatique et du tissu adipeux périprostatique, sans véritable EEP (HE x50).

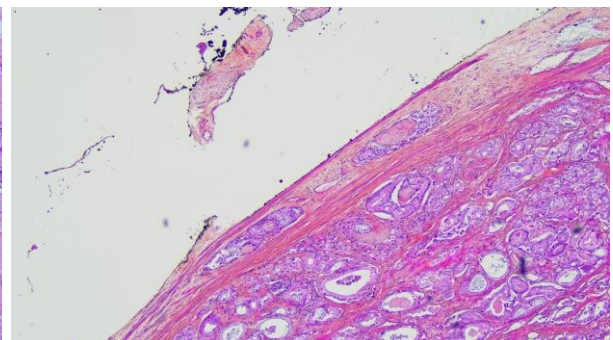


Figure 37. Dédoublement de la bordure prostatique avec pseudo-EEP (HE x50).

Enfin, d'éventuels **artéfacts techniques** peuvent s'ajouter à ces difficultés. Toutes les étapes de prise en charge d'un prélèvement tissulaire à visée anatomopathologique sont sujettes à détériorer le prélèvement ou à en réduire la qualité, et peuvent se traduire par différents aspects sur les lames d'histologie ; les biopsies prostatiques et les prostatectomies ne font pas exception à cela.

De nombreux phénomènes peuvent être à l'origine d'artéfacts : des phénomènes mécaniques à la manipulation des prélèvements, au moment du geste biopsique ou opératoire, lors du transport du prélèvement ou de l'examen macroscopique, peuvent causer des artéfacts d'écrasement (« *crush artifact* », **Figure 38**). L'utilisation de bistouris électriques au bloc opératoire durant la prostatectomie peut aussi entraîner des artéfacts d'électrocoagulation (**Figure 39**). Un délai trop long d'ischémie froide avant la fixation tissulaire au formaldéhyde va permettre à des phénomènes d'autolyse de se mettre en place, l'analyse histologique d'un prélèvement nécrosé étant le plus souvent peu contributive. La sous-fixation ou la sur-fixation au formaldéhyde, ainsi que la sous-coloration ou la sur-coloration à l'HE(S) peuvent également être à l'origine de difficultés d'interprétation pour le médecin pathologiste.

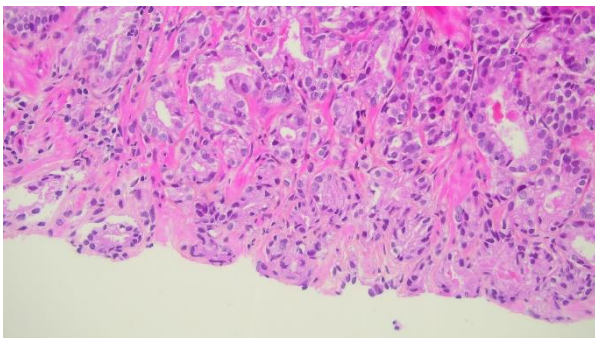


Figure 38. Artéfacts d'écrasement sur BP, avec glandes aplaties et lumières peu ou non visibles en bordure (HE x200).

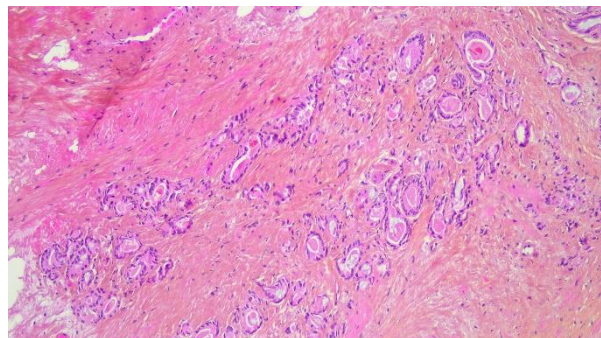


Figure 39. Artéfacts d'électrocoagulation sur pièce, avec noyaux rétractés, ondulés et hyperchromatiques (HE x100).

Le diagnostic d'adénocarcinome prostatique nécessite donc une confirmation par un examen anatomopathologique attentif. Il est le plus souvent diagnostiqué par biopsies prostatiques étagées systématiques, réalisées selon un protocole de prélèvement prédéfini dans l'ensemble des 12 cadrans prostatiques, et communiquées au laboratoire d'anatomopathologie dans un pot unique ou dans des pots individualisés (cartographie prostatique). A ces biopsies systématiques peuvent s'ajouter les biopsies ciblées sur une lésion repérée en imagerie, principalement en imagerie par résonance magnétique (IRM) (43).

Si l'**échantillonnage biopsique** d'une tumeur est en principe représentatif de celle-ci, la réalité est parfois bien différente et plus complexe, la portion tumorale biopsiée ne représentant qu'une infime partie de la tumeur. Dans leur revue de la littérature, Varma *et al.* expliquent que le rôle du médecin pathologiste ne se limite pas qu'au diagnostic de l'adénocarcinome prostatique, mais consiste également à interpréter la cartographie des biopsies communiquées dans des pots séparés afin d'avoir une représentation globale de la tumeur, et lui attribuer le score de Gleason le plus juste (44). Selon les recommandations de la conférence de consensus de l'ISUP 2019, l'attribution d'un score de Gleason « global » n'est pas un critère obligatoire à faire apparaître en fin de compte-rendu de biopsies prostatiques, contrairement aux scores de Gleason qui doivent être mentionnés pour chaque biopsie individuellement. Varma *et al.* soulignent cependant dans leur étude que le fait de ne pas préciser de score de Gleason global le plus représentatif possible de la tumeur dans son ensemble risque d'inciter le clinicien à considérer le score de Gleason individuel le plus élevé pour diriger la prise en charge du patient, et le mener vers des thérapeutiques inappropriées. Donner un score de Gleason individuel à chaque biopsie et un score global à la cartographie sont des outils complémentaires qui aident à décider d'une prise en charge adaptée. Dans notre étude, un seul compte-rendu de biopsies prostatiques (0,9%) ne possédait pas de repérage cartographique dans les renseignements cliniques. Tous les comptes-rendus de biopsies mentionnaient un score de Gleason global en conclusion, mais l'attribution de scores de Gleason individuels à chaque biopsie était variable, et dépendait des pratiques propres à chaque médecin pathologiste.

L'échantillonnage biopsique et son interprétation par le médecin pathologiste sont donc d'une importance capitale. Nous avons montré dans notre étude que parmi les problématiques principales des biopsies prostatiques existe le risque d'attribuer un score de Gleason trop faible (« *undergrading* ») ou de manquer des éléments pronostiques péjoratifs, ce qui est concordant avec les données de la littérature sur ce sujet (45,46). L'attribution d'un score de Gleason trop élevé sur biopsies, bien que plus rare, est aussi un risque qui existe bel et bien.

Dans notre étude, il existait une différence statistiquement significative entre les biopsies prostatiques et les prostatectomies sur le score de Gleason global, qui était plus élevé sur les pièces opératoires. Notre étude se limitait aux tumeurs GS6 (3+3) et GS7 (3+4), le contingent de grade 4 représentait donc forcément moins de 50% du volume tumoral ; les tumeurs classées GS7 (4+3) ne faisaient pas partie de l'étude. L'échantillonnage biopsique avait donc statistiquement plus de risque de ne pas passer par un contingent de grade 4, et de faussement

attribuer un score de Gleason 6 global sur BP à une tumeur qui aurait été classée GS7 sur prostatectomie. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Yeldir *et al.* qui précise en plus que le taux de corrélation entre biopsies prostatiques et prostatectomies augmente avec le volume tumoral et des scores de Gleason plus élevés. En effet, plus le score de Gleason est élevé, plus le contingent de haut grade sera prépondérant, et plus une tumeur est volumineuse, plus il sera difficile de la manquer lors du geste biopsique (47).

Nous avons également étudié la concordance entre biopsies et pièces opératoires quant à la présence d'architecture cribriforme, la présence d'EPN ou d'EIN et la présence d'EEP, qui présentaient toutes des différences statistiquement significatives en faveur des prostatectomies. Ces éléments pronostiques peuvent aisément être manqués sur biopsies prostatiques car ils sont fréquemment ponctuels et/ou focaux sur pièces opératoires, il est donc aisé d'imaginer que les biopsies passent le plus souvent à côté. Il est également à noter que l'invasion des vésicules séminales extraprostatiques est une forme particulière d'extension extraprostatique qui, le plus souvent, ne peut être diagnostiquée sur biopsies prostatiques. Parmi ces critères, l'architecture cribriforme est le critère ayant proportionnellement la plus faible différence entre biopsies et prostatectomies. En effet, contrairement aux EPN, aux EIN ou aux EEP, un adénocarcinome prostatique GS7 peut avoir un contingent de grade 4 majoritairement cribriforme qui est donc plus facile à échantillonner lors du geste biopsique.

Le seul critère qui ne présentait pas de différence statistiquement significative dans notre étude entre biopsies et prostatectomies était le pourcentage de grade 4, mais on observait tout de même une tendance à l'augmentation de taux plus importants de grade 4 sur prostatectomies.

L'examen d'une pièce de prostatectomie comporte ses propres critères non transposables sur biopsies, et s'accompagne de ses propres difficultés.

L'identification de **marges d'exérèse chirurgicale au contact de la tumeur** peut parfois s'avérer délicate. Il arrive fréquemment que les limites d'exérèse passent à proximité immédiate du foyer tumoral le plus proche, à moins de 0,1 mm dans les cas les plus extrêmes, mais restent tout de même saines (*Figure 40*). Il existe d'autres situations où des artéfacts d'arrachement en bordure du prélèvement créent des images artificielles de tumeur au contact des limites, les réelles limites chirurgicales étant décalées sur la lame (*Figure 41*).

L'évaluation du score de Gleason du foyer tumoral au contact des limites constitue également un élément d'intérêt à étudier de manière approfondie (48,49).

Tous les artéfacts décrits ci-dessus (écrasement, électrocoagulation, arrachement, problèmes de fixation ou de coloration) ont été rencontrés durant la relecture des lames de notre étude.

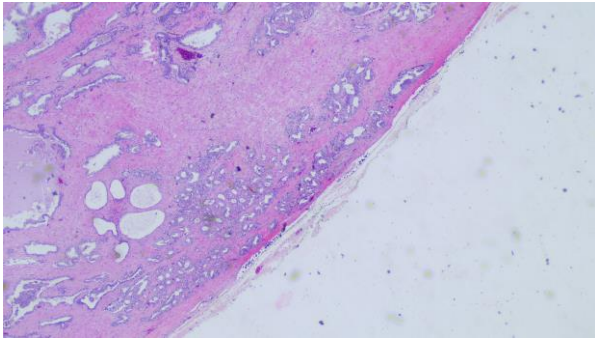


Figure 40. Limites d'exérèse au ras de la tumeur (ici, environ 0,2 mm), mais saines (HE x25).

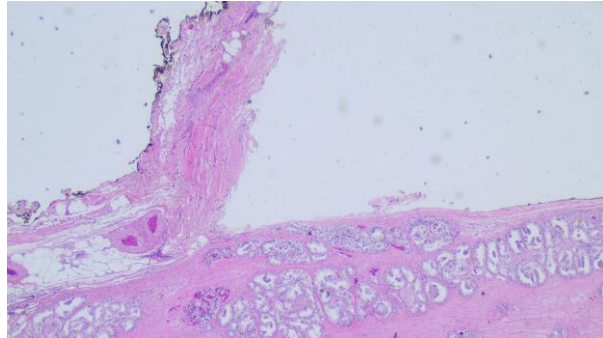


Figure 41. Artéfact d'arrachement (véritable limite encrée en noir) (HE x25).

Enfin, les pièces de prostatectomie posent également le problème de l'**examen macroscopique** et du **protocole de prélèvement**. Différentes approches existent, sans réel consensus : certains centres préconisent le prélèvement de la pièce opératoire en totalité (pratique utilisée dans le service d'anatomopathologie du CHU Amiens-Picardie), d'autres préfèrent un échantillonnage partiel selon divers protocoles. Le prélèvement de la pièce en totalité a l'avantage indéniable de permettre au médecin pathologiste d'analyser l'entièreté de la pièce et de minimiser le risque de rater des éléments pronostiques péjoratifs, mais requiert plus de temps et de ressources en contrepartie (50–52). Il est indispensable lors de l'examen macroscopique de faire une description précise des prélèvements effectués, et de repérer les prélèvements inclus en cassettes, afin de pouvoir reconstituer la pièce lors de la lecture des lames. Les différents modes de prélèvements, souvent non précisés sur les comptes-rendus, ont parfois été sources de difficultés d'orientation de la pièce durant notre étude, ce qui a notamment pu compliquer l'estimation de la taille du foyer tumoral dans certains cas.

Nous avons montré dans notre étude que le **score de Gleason** ($p = 0,014$) et le **pourcentage de grade 4** ($p = 0,020$) sur biopsies prostatiques étaient significativement reliés au risque de récurrence en analyse univariée, ce qui corrobore parfaitement les données bien connues de la littérature et des recommandations en vigueur, et confirme la force du score de Gleason qui

reste aujourd'hui la référence pour grader l'adénocarcinome prostatique. Ces résultats ont aussi été retrouvés à l'analyse des prostatectomies, avec respectivement $p = 0,006$ et $p = 0,002$. De façon similaire, nous avons prouvé en analyse univariée que le **stade tumoral pT** ($p = 0,045$), la **qualité de la résection chirurgicale R** ($p = 0,015$) et la **taille du foyer tumoral au contact des limites** ($p < 0,001$) étaient également associés au risque de récurrence. L'impact pronostique de ces critères est reconnu dans la littérature et les recommandations. En analyse multivariée, la présence d'un foyer tumoral au contact des limites chirurgicales était statistiquement associée au risque de récurrence ($p = 0,018$ ou $0,019$, selon le modèle), ce qui confirme la robustesse de ce critère histologique. Cependant, un stade tumoral pT plus élevé n'était pas significativement associé au risque de récurrence dans notre étude ($p = 0,293$ ou $0,460$ pour pT3a, et $p = 0,842$ ou $0,872$ pour pT3b, selon le modèle). Cela traduit un probable manque de puissance de notre étude.

La seule variable paraclinique qui était significativement associée au risque de récurrence en analyse univariée était la **valeur maximale du PSA de suivi** ($p = 0,018$), dosé au cours de l'entièreté du suivi chez les patients non récidivants et jusqu'à la valeur seuil de diagnostic de la récurrence chez les patients récidivants. Ce résultat peut être simplement expliqué : parmi les patients récidivants, certains présentaient une croissance de PSA lente et progressive. Leur PSA maximal de suivi pouvait donc potentiellement augmenter jusqu'à une valeur théorique de $0,19$ ng/ml, avant d'être considérés comme récidivants, tandis que le PSA de suivi maximal était dosé à $0,08$ ng/ml chez les patients non récidivants.

Les autres variables cliniques ou paracliniques n'étaient pas associées au risque de récurrence de la maladie prostatique en analyse univariée. Nous avons tout de même observé une tendance concernant le premier dosage de **PSA post-opératoire**, qui était en moyenne $5,8$ fois plus élevé chez les patients récidivants. Cette donnée est potentiellement corrélée à la qualité de la résection chirurgicale : il y avait $2,4$ fois plus de patients classés R1 chez les patients récidivants. Or, l'existence d'un foyer tumoral au contact des limites chirurgicales à l'analyse histologique d'une pièce de prostatectomie signifie qu'il persiste probablement un foyer tumoral chez le patient, justifiant alors une plus faible décroissance du PSA en période post-opératoire. La prise en charge de ces situations dépend de différents facteurs, et peut inclure une radiothérapie externe et/ou une hormonothérapie complémentaire(s). L'impact pronostique du PSA post-opératoire peut être un élément d'intérêt à étudier de façon plus spécifique.

Dans le cas du **pourcentage de grade 4 sur BP**, nous avons effectué des analyses en sous-groupes pour distribuer les patients autour de **seuils à 5%, 10% et 15%**. Ces analyses ont permis de déterminer deux seuils en analyse univariée au-delà desquels les patients avaient un risque de récurrence significativement plus élevé : 5% ($p = 0,008$) et 10% ($p = 0,018$). Ces résultats ont aussi été retrouvés à l'analyse des prostatectomies, avec respectivement $p = 0,015$ et $p < 0,001$. La distribution autour du seuil à 15% n'était pas associée au risque de récurrence, que ce soit sur biopsies ou sur pièce opératoire. En analyse multivariée, nous avons démontré qu'un **pourcentage de grade 4 supérieur à 5% ($p = 0,003$) et à 10% ($p = 0,014$) sur biopsies prostatiques était significativement associé à un risque de récurrence plus élevé**. Ces seuils de pourcentage de grade 4 à 5% et 10% sont également statistiquement significatifs sur prostatectomies, avec respectivement $p = 0,024$ et $p = 0,002$.

Notre étude suggère donc que les adénocarcinomes prostatiques GS7 (3+4) à faible taux de grade 4 ont effectivement un pronostic similaire aux adénocarcinomes GS6 (3+3), plus précisément lorsqu'ils comportent moins de 10% de grade 4.

Dans leur revue de la littérature, Morash *et al.* identifient un seuil inférieur ou égal à 10% de grade 4 sur BP pour pouvoir considérer la surveillance active chez des patients GS7, ce qui est concordant avec nos résultats (23). Sato *et al.* se sont concentrés sur les seuils à 5% et 10% de grade 4 sur BP, et sont arrivés à la conclusion que les patients ayant moins de 5% de grade 4 sont de bons candidats à la surveillance active (24). De leur côté, Huang *et al.* ont démontré que les résultats histologiques des prostatectomies des patients classés GS7 avec moins de 5% de grade 4 sur BP et de ceux classés GS6 sur BP sont superposables, suggérant une prise en charge similaire pour ces deux groupes de patients. Ils ne se sont cependant pas intéressés au seuil de 10% (19). L'impact pronostique du pourcentage de grade 4 sur biopsies prostatiques, et plus particulièrement autour des seuils de 5% et 10%, nécessite d'être exploré davantage.

Une autre analyse en sous-groupes a été effectuée pour étudier la **taille du foyer tumoral au contact des limites chirurgicales autour d'un seuil défini arbitrairement à 10 mm**. Nous avons observé en analyse univariée qu'il existait une association statistiquement significative entre un foyer R1 de 10 mm ou plus et le risque de récurrence ($p < 0,001$). Il pourrait être intéressant de mesurer systématiquement la taille des foyers tumoraux au contact des limites chirurgicales. Ce critère associé au seuil de 10 mm pourrait être un élément pronostique à explorer dans de futures études.

Nous nous sommes également intéressés aux **extensions extraprostatiques**. Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative en analyse univariée entre l'existence d'une EEP et le risque de récurrence, que ce soit sur biopsies ($p = 0,365$) ou sur prostatectomies ($p = 0,059$), malgré une forte tendance sur pièces opératoires. En analyse multivariée, la présence d'EEP sur biopsies n'était pas non plus associée au risque de récurrence ($p = 0,249$ ou $0,200$, selon le modèle). Ces résultats sont probablement dus à un manque de puissance causé par le modèle de l'étude, l'EEP étant connue pour avoir un pronostic péjoratif et faisant partie intégrante de la classification pTNM. Nous avons ensuite réalisé une dernière analyse en sous-groupes pour étudier la **taille des EEP autour d'un seuil défini arbitrairement à 10 mm**. Nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative en analyse univariée entre une EEP supérieure ou égale à 10 mm et le risque de récurrence ($p = 0,374$). Il existait cependant une légère tendance, avec 1,5 fois plus d'EEP de 10 mm ou plus chez les patients récidivants.

Aucune autre variable ne présentait d'association statistiquement significative avec le risque de récurrence en analyse univariée ou multivariée, y compris les critères histologiques pronostiques connus pour avoir un plus mauvais pronostic, tels que l'architecture cribriforme ou les engainements tumoraux périnerveux ou intranerveux, que ce soit à l'analyse des biopsies prostatiques ou des prostatectomies (53–56). Le manque de puissance de notre étude est probablement la cause de ces résultats, de nombreuses études ayant déjà prouvé leur caractère péjoratif.

Enfin, nous avons réalisé une étude de survie à partir des données des biopsies prostatiques. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le taux de survie et le score de Gleason ($p = 0,069$) ou le pourcentage de grade 4 ($p = 0,237$) sur BP. De même, le taux de survie n'était pas significativement différent lorsque le pourcentage de grade 4 était étudié autour de seuils fixés à 5% ($p = 0,055$) et 10% ($p = 0,080$).

Le taux de survie sans récurrence et le temps de survie sans récurrence par rapport au pourcentage de grade 4 sont des données qui seraient intéressantes à étudier lors de travaux plus approfondis sur le sujet. Cependant, l'absence de significativité statistique par rapport au score de Gleason est probablement due à un effectif de patients récidivants trop faible. En effet, 2 patients du groupe avec récurrence classés GS6 sur BP (9,5%) ont récidivé particulièrement vite, respectivement à 7 et 18 mois, tandis que les autres patients GS6 du

groupe avec récurrence ont commencé à récidiver à partir de 38 mois. Ces deux patients ont probablement récidivé précocement en raison de facteurs confondants. L'un d'eux a été reclassé GS7 (3+4) avec moins de 5% de grade 4 sur prostatectomie, et présentait un foyer tumoral R1 supérieur à 10 mm. L'autre a été reclassé GS7 (3+4) avec plus de 15% de grade 4 sur prostatectomie, et présentait une invasion des vésicules séminales (pT3b).

Le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle (IA) dédiés à la reconnaissance et au diagnostic de l'adénocarcinome prostatique commence à voir le jour. Dans une récente étude, Marrón-Esquivel *et al.* ont comparé les performances diagnostiques de différents modèles d'intelligence artificielle entraînés en « *deep learning* » en comparaison avec 5 médecins pathologistes. Le coefficient de corrélation entre les pathologistes était de $\kappa = 0,6946$, tandis que les meilleurs modèles d'IA atteignaient $\kappa = 0,826$ sur les mêmes cas. L'utilisation de l'IA semble être un outil prometteur pour aider les médecins pathologistes dans leur pratique quotidienne de diagnostic et de gradation de cette pathologie (57).

Notre étude a consisté pour chaque patient en un recueil exhaustif des données cliniques, paracliniques et anatomopathologiques, avec relecture systématique de toutes les lames d'histologie des biopsies prostatiques et des prostatectomies. Tous les critères histopronostiques connus de l'adénocarcinome prostatique ont été relevés et analysés.

Le score de Gleason apparaît toujours comme un élément pronostique fiable et reproductible, mais reste imparfait. Il sera toujours intéressant de mentionner l'existence d'un contingent de plus haut grade de faible volume pour le suivi des patients ; néanmoins nos résultats pourraient potentiellement servir d'aide à la décision d'un traitement moins agressif en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour ces patients qui se situent au croisement de prises en charge thérapeutiques variées.

Notre étude a été menée selon un modèle monocentrique et rétrospectif, ce qui a engendré une perte de données non négligeable, une diminution de l'effectif global et une perte de puissance. Une validation externe de l'étude est nécessaire à l'aide d'études effectuées à plus grande échelle, multicentriques et prospectives, afin de confirmer nos données et déterminer si nos résultats peuvent être utilisés en pratique courante dans la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinome prostatique.

V – CONCLUSION

Dans notre étude ayant porté sur 104 patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique, nous avons démontré que les patients ayant un score de Gleason 7 (3+4) comportant un faible taux de grade 4 (inférieur à 10%) présentaient un pronostic similaire à ceux de score de Gleason 6 (3+3).

Sur la base de nos résultats, il semble exister un intérêt majeur à préciser sur le compte-rendu des biopsies prostatiques si le pourcentage de grade 4 est inférieur à 10% ou non. La description de cette caractéristique histologique pourrait permettre de sélectionner certains patients de score de Gleason 7 (3+4) pour les rendre éligibles à une prise en charge par surveillance active, et ainsi réduire la morbidité et la mortalité inhérentes aux traitements plus agressifs tels que la chirurgie ou la radiothérapie.

Ces résultats doivent toutefois être confirmés, notamment à l'aide d'une cohorte de plus grande taille étudiée de façon prospective et multicentrique.

Des perspectives de travaux ultérieurs à mener se dessinent. Par exemple, il pourrait être intéressant d'évaluer l'impact pronostique du pourcentage de grade 4 et du taux de survie sans récurrence associé à plus grande échelle, avec standardisation des prélèvements et des techniques d'analyse. Il pourrait également être utile de s'intéresser à la taille des foyers tumoraux au contact des limites chirurgicales dans une étude dédiée à ce critère.

Enfin, l'utilisation de la pathologie numérique et le développement de l'intelligence artificielle en anatomopathologie semblent être des perspectives d'avenir, et pourraient constituer une aide à la pratique courante des médecins pathologistes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
2. Les cancers de la prostate : points clés - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Points-cles>
3. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
4. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-localise/>
5. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* oct 2017;7(10):a030411.
6. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, Speights VO, Hermans MR. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *American Journal of Clinical Pathology.* 26 avr 2021;155(5):711-7.
7. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res.* févr 2016;28(1):58-64.
8. Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. *Pathology International.* 2016;66(5):260-72.
9. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* août 2020;44(8):e87-99.
10. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, Committee and the IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* sept 2005;29(9):1228.
11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology.* févr 2016;40(2):244.

12. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. août 2019;51(5):463-73.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 sept 1998;280(11):969-74.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. déc 2001;166(6):2185-8.
15. Ouzzane A, Koenig P, Ballereau C, Zini L, Ghoneim T, Maladry F, et al. Résultats carcinologiques après prostatectomie totale pour cancer: validation française de la classification de D'Amico. *Progrès en Urologie*. déc 2010;20(13):1206-12.
16. Ruiz-Cerdá JL, Lorenzo Soriano L, Ramos-Soler D, Marzullo-Zucchet L, Loras Monfort A, Boronat Tormo F. ¿3 + 4 = 6? Implicaciones de la estratificación del cáncer de próstata localizado Gleason 7 por número y porcentaje de cilindros positivos de biopsia en la selección de pacientes para vigilancia activa. *Actas Urológicas Españolas*. 1 mars 2018;42(2):103-13.
17. Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, Sooriakumaran P, Surcel CI, Salomon L, et al. Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol*. févr 2015;33(2):71.e1-9.
18. Wong L, Tang V, Peters J, Costello A, Corcoran N. Feasibility for active surveillance in biopsy Gleason 3 + 4 prostate cancer: an Australian radical prostatectomy cohort. *BJU International*. avr 2016;117(S4):82-7.
19. Huang CC, Kong MX, Zhou M, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Melamed J, et al. Gleason Score 3 + 4=7 Prostate Cancer With Minimal Quantity of Gleason Pattern 4 on Needle Biopsy Is Associated With Low-risk Tumor in Radical Prostatectomy Specimen. *American Journal of Surgical Pathology*. août 2014;38(8):1096-101.
20. Sharma M, Miyamoto H. Percent Gleason pattern 4 in stratifying the prognosis of patients with intermediate-risk prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*. sept 2018;7(Suppl 4):S484-S48S489.
21. Villamón-Fort R, Martínez-Jabaloyas JM, Soriano-Sarriá P, Ramos-Soler D, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M. Percentage of Cancer in Prostate Biopsies as Prognostic Factor for Staging and Postoperative Biochemical Failure after Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2007;78(4):328-33.
22. Willemse PPM, Davis NF, Grivas N, Zattoni F, Lardas M, Briers E, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *European Urology*. avr 2022;81(4):337-46.

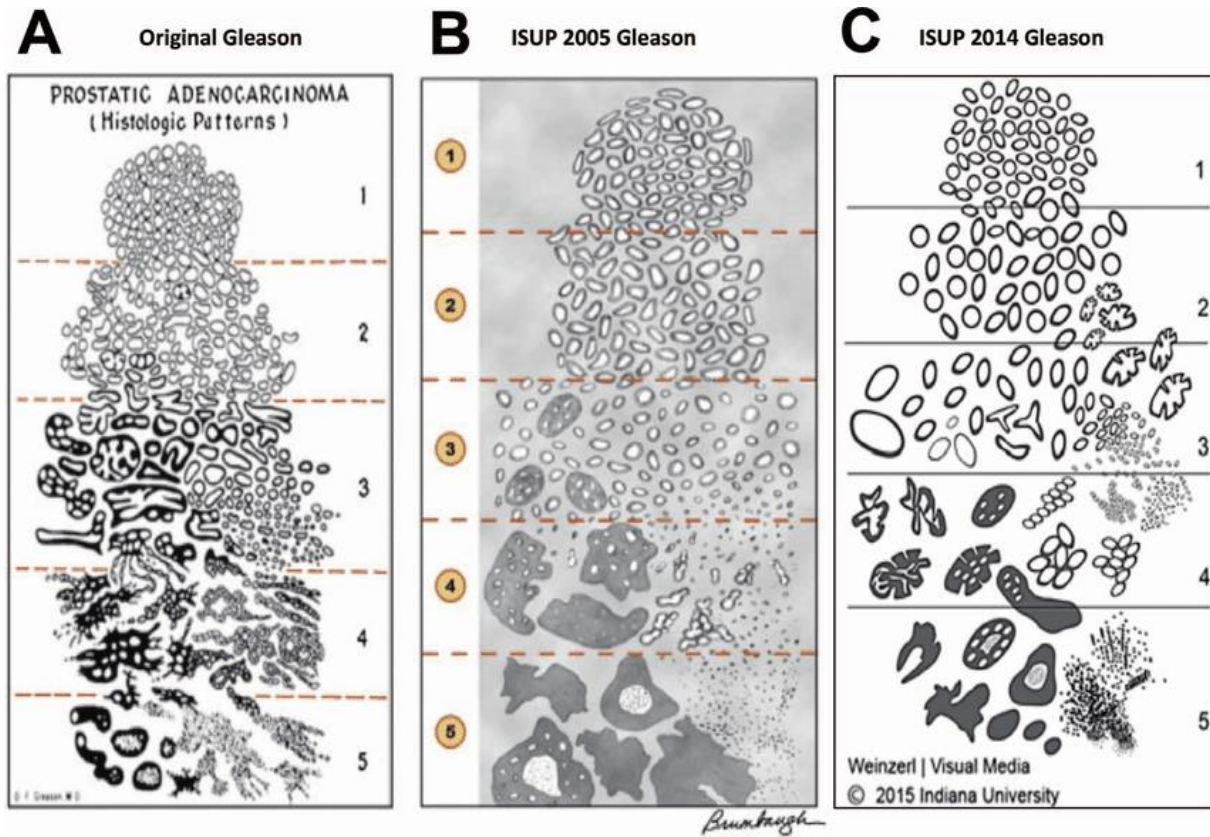
23. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6):171-8.
24. Sato S, Kimura T, Yorozu T, Onuma H, Iwatani K, Egawa S, et al. Cases Having a Gleason Score 3+4=7 With <5% of Gleason Pattern 4 in Prostate Needle Biopsy Show Similar Failure-free Survival and Adverse Pathology Prevalence to Gleason Score 6 Cases in a Radical Prostatectomy Cohort. *American Journal of Surgical Pathology.* nov 2019;43(11):1560-5.
25. College of American Pathologists [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Cancer Protocol Templates. Disponible sur: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
26. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* mars 1966;50(3):125-8.
27. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The Histology and Prognosis of Prostatic Cancer. *Journal of Urology.* févr 1967;97(2):331-7.
28. Gleason DF, Mellinger GT, The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Members of this group are S0022534717598894-57c401330b4195dbd1713587ed540477 Lino J. Arduino Veterans Administration Center (VAC), Des Moines, Iowa S0022534717598894-61e5a9195ff74e58ab72b9f6a7b48125 John C. Bailar Veterans Administration Central Office (VACO), Washington, D. C. S0022534717598894-1936883d21db441268a90e6e79675523 Leslie E. Becker VAC, Leavenworth, Kansas S0022534717598894-3619ae2ed4ad7e7734f8222e5502f779 Henry I. Berman Veteran. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *Journal of Urology.* janv 1974;111(1):58-64.
29. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Human Pathology.* mars 1992;23(3):273-9.
30. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology.* mars 2004;17(3):292-306.
31. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology.* juin 2019;75(6):967-87.
32. Ozkan TA, Eruyar AT, Cebeci OO, Memik O, Ozcan L, Kuskonmaz I. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. *Scand J Urol.* déc 2016;50(6):420-4.
33. Kweldam CF, Nieboer D, Algaba F, Amin MB, Berney DM, Billis A, et al. Gleason grade 4 prostate adenocarcinoma patterns: an interobserver agreement study among genitourinary pathologists. *Histopathology.* sept 2016;69(3):441-9.
34. van der Slot MA, Hollemans E, den Bakker MA, Hoedemaeker R, Kliffen M, Budel LM, et al. Inter-observer variability of cribriform architecture and percent Gleason pattern 4 in prostate cancer: relation to clinical outcome. *Virchows Arch.* 2021;478(2):249-56.

35. Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologist. *Human Pathology*. janv 2001;32(1):81-8.
36. Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Human Pathology*. janv 2001;32(1):74-80.
37. Grignon DJ. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol*. mars 2004;17(3):316-27.
38. pathpresenter public [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://pathpresenter.net/display/010dcccba7b92843ecf465b280dc4a94d5f4746f1a68805efdb98a481d5c4894QH9IhNPIS5j5ppslashZHwYn9q8w==5e34438409be193fa10c35b1ad7cc2676a03199029c6bd73abb8573d30096e45?type=slide-library-public#>
39. WebPathology [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <http://webpathology.com>
40. Gupta M, Budhwar A, Prasad N, Prasad SKS, Singh S. Primary signet ring cell carcinoma of prostate: A rare case report and review of literature. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. sept 2023;19(5):1075.
41. Yang C, Humphrey PA. False-Negative Histopathologic Diagnosis of Prostatic Adenocarcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 mars 2020;144(3):326-34.
42. Arista-Nasr J, Martinez-Benitez B, Mendez-Cano V, Albores-Saavedra J. Atrophic and Microcystic Limited Prostatic Adenocarcinomas. *Int J Surg Pathol*. sept 2020;28(6):584-9.
43. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*. janv 2019;20(1):100-9.
44. Varma M, Berney D, Oxley J, Trpkov K. Gleason score assignment is the sole responsibility of the pathologist. *Histopathology*. 2018;73(1):5-7.
45. Alberts AR, Bokhorst LP, Kweldam CF, Schoots IG, van der Kwast TH, van Leenders GJ, et al. Biopsy undergrading in men with Gleason score 6 and fatal prostate cancer in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. *Int J of Urology*. avr 2017;24(4):281-6.
46. Awang A, Isa N, Yunus R, Shah SA, Pauzi SH. Gleason scores in prostate needle biopsy and prostatectomy specimens in prostatic adenocarcinoma: A correlation study. 2019;
47. Yeldir N, Yıldız E, Dündar G. Gleason score correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy materials. *TJPATH [Internet]*. 2019 [cité 5 janv 2024]; Disponible sur: <http://www.turkjpath.org/doi.php?doi=10.5146/tjpath.2018.01453>

48. Lysenko I, Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Prognostic Value of Gleason Score at Positive Surgical Margin in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. oct 2020;18(5):e517-22.
49. John A, John H, Catterwell R, Selth LA, Callaghan MO. Primary Gleason grade and Gleason grade group at positive surgical margins: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*. 2021;127(S1):13-22.
50. Sehdev AES, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Human Pathology*. 1 mai 2001;32(5):494-9.
51. Iremashvili V, Lokeshwar SD, Soloway MS, Pelaez L, Umar SA, Manoharan M, et al. Partial Sampling of Radical Prostatectomy Specimens: Detection of Positive Margins and Extraprostatic Extension. *American Journal of Surgical Pathology*. févr 2013;37(2):219-25.
52. Iremashvili V, Lokeshwar SD, Jorda M, Pelaez L, Soloway MS. Prognostic implications of partial sampling of radical prostatectomy specimens: comparison of 3 methods. *J Urol*. juill 2013;190(1):84-90.
53. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer - PubMed [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189638/>
54. The New Realization About Cribriform Prostate Cancer - PubMed [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820750/>
55. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. mai 2017;26(5):719-26.
56. Ramos N, Macedo A, Rosa J, Carvalho M. Perineural invasion in prostate needle biopsy: Prognostic value on radical prostatectomy and active surveillance. *Arch Ital Urol Androl*. 18 déc 2020;92(4).
57. Marrón-Esquível JM, Duran-Lopez L, Linares-Barranco A, Dominguez-Morales JP. A comparative study of the inter-observer variability on Gleason grading against Deep Learning-based approaches for prostate cancer. *Computers in Biology and Medicine*. juin 2023;159:106856.

ANNEXES

Annexe 1 : Evolution du score de Gleason et apparition de l'ISUP



Annexe 2 : Grades ISUP selon le score de Gleason

Grade ISUP	Score de Gleason	Schéma de Gleason
1	6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4 ; 3+5 ; 5+3
5	9 ; 10	4+5 ; 5+4 ; 5+5

Annexe 3 : Classification de d'Amico

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤ cT2a	cT2b	cT2c – cT3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou ≥ 8
PSA sérique (ng/ml)	et ≤ 10	ou > 10 et ≤ 20	ou > 20

Annexe 4 : Classification pTNM (AJCC-UICC 8^{ème} édition)

Primary Tumor		
<p>pT</p> <p><i>there is no pathologic T1 classification</i></p>	pT2	Organ confined
	pT3a	Extraprostatic extension or microscopic invasion of bladder neck
	pT3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
	pT3	Subcategory cannot be specified
	pT4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and / or pelvic wall
Lymph nodes		
<p>pN</p>	pNx	Not assigned (no nodes submitted or found or cannot be determined based on available pathological information)
	pN0	No positive regional nodes
	pN1	Metastasis in regional nodes
Metastasis		
<p>pM</p>	pMx	Not applicable (cannot be determined from the submitted specimen(s))
	pM0	Absence of metastasis
	pM1a	Nonregional lymph node(s)
	pM1b	Bone(s)
	pM1c	Other site(s) with or without bone disease
	pM1	Subcategory cannot be specified

PRONOSTIC DE L'ADENOCARCINOME PROSTATIQUE DE SCORE DE GLEASON 7 (3+4) COMPORTANT UN FAIBLE TAUX DE GRADE 4 PAR RAPPORT AU GLEASON 6 (3+3) : ETUDE RETROSPECTIVE DE 104 CAS

RESUME

Introduction : L'objectif de cette étude était de comparer le pronostic de l'adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4) à faible taux de grade 4 à celui de l'adénocarcinome prostatique Gleason 6 (3+3).

Matériel et méthodes : Les patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique GS6 ou GS7 et ayant bénéficié d'une prostatectomie entre 2014 et 2018 ont été sélectionnés. Les lames de biopsies prostatiques et des prostatectomies ont été relues par 2 pathologistes. Une analyse statistique a été réalisée afin d'évaluer la relation entre les caractéristiques cliniques, paracliniques et histologiques des patients sur biopsies et prostatectomies avec le risque de récurrence.

Résultats : 104 patients ont été inclus. 21 ont présenté une récurrence (20,2%). En analyse univariée, il a été observé une association entre le risque de récurrence et le GS ($p=0,014/p=0,006$), le pourcentage de grade 4 ($p=0,020/p=0,002$), notamment en appliquant des seuils de 5% ($p=0,008/p=0,018$) et 10% ($p=0,015/p<0,001$), le stade tumoral pT ($p=0,045$), la qualité de résection chirurgicale R ($p=0,015$) et la taille du foyer tumoral au contact des limites ($p<0,001$). En analyse multivariée, le pourcentage de grade 4 supérieur à 10% était associé au risque de récurrence sur BP et sur prostatectomies (respectivement OR 4.83 (IC95 1.38 ; 16.88) ; $p=0,014$ et OR 6,29 (IC95 1.96 ; 20.20) ; $p=0,002$), de même que la résection R1 (OR 3,65 (IC95 1.24 ; 10.76) ; $p=0,019$ et OR 4,06 (IC95 1.27 ; 13.03) ; $p=0,018$).

Conclusion : Notre étude suggère que les tumeurs GS7 (3+4) avec moins de 10% de grade 4 ont un pronostic similaire aux tumeurs GS6 (3+3). Cela permettrait à certains patients GS7 (3+4) de bénéficier d'une prise en charge par surveillance active.

Mots clés : Score de Gleason (GS), Adénocarcinome prostatique, Facteurs de risque, Pronostic, Récurrence

PROGNOSIS OF GLEASON SCORE 7 (3+4) PROSTATIC ADENOCARCINOMA WITH A LOW GRADE 4 RATE COMPARED TO GLEASON 6 (3+3) : RETROSPECTIVE STUDY OF 104 CASES

ABSTRACT

Introduction : The aim of this study was to compare the prognosis of Gleason 7 (3+4) prostatic adenocarcinoma with a low percentage of grade 4 to that of Gleason 6 (3+3) prostatic adenocarcinoma.

Methods : All patients with GS6 or GS7 prostate adenocarcinoma who underwent prostatectomy between 2014 and 2018 were selected. The prostate biopsy and prostatectomy slides were reviewed by 2 pathologists. A statistical analysis was carried out to evaluate the relationship between the clinical, paraclinical and histological characteristics of the patients on biopsies and prostatectomies with the risk of recurrence.

Results : 104 patients were included. A recurrence occurred in 21 patients (20.2%). In univariate analysis, an association was observed between the risk of recurrence and the GS ($p=0.014/p=0.006$), grade 4 percentage ($p=0.020/p=0.002$), especially by applying the thresholds of 5% ($p=0.008/p=0.018$) and 10% ($p=0.015/p<0.001$), the tumor stage pT ($p=0.045$), the quality of surgical resection R ($p=0.015$) and the size of the tumor focus in contact with the limits ($p<0.001$). In multivariate analysis, grade 4 percentage greater than 10% was associated with the risk of recurrence on biopsy and prostatectomy (respectively OR 4.83 (IC95 1.38 ; 16.88) ; $p=0.014$ and OR 6,29 (IC95 1.96 ; 20.20) ; $p=0.002$), as well as R1 resection (OR 3,65 (IC95 1.24 ; 10.76) ; $p=0,019$ and OR 4,06 (IC95 1.27 ; 13.03) ; $p=0,018$).

Conclusion : Our study suggests that GS7 (3+4) tumors with less than 10% of grade 4 have a similar prognosis to GS6 (3+3) tumors. This could allow some GS7 (3+4) patients to benefit from the active surveillance therapy.

Key words : Gleason Score (GS), Prostatic adenocarcinoma, Risk factors, Prognosis, Recurrence