# UNIVERSITE DE NANTES

_____

## FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2017 N° 114
*(déterminé par la scolarité après réception des ex.)*

**THESE**

pour le

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de chirurgie générale

par
Stéphane de VERGIE
né le *22 février 1987 à Poitiers*

_____

Présentée et soutenue publiquement le *24 mai 2017*

_____

# RESULTATS ONCOLOGIQUES A LONG TERME DES PATIENTS AYANT UN CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE GANGLIONNAIRE TRAITE INITIALEMENT PAR CHIRURGIE

_____

Président : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jafaar BENNOUNA
Monsieur le Docteur Nicolas GASCHIGNARD
Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU

# Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud, tu m'as accompagné et soutenu durant tout ce travail, ainsi que tout au long de ma formation d'urologue. Tes connaissances, ta rigueur et ton énergie pédagogique resteront pour moi un exemple.

A Monsieur le Professeur Olivier Bouchot, vous me faites l'honneur de juger mon travail, et vous m'avez ouvert les portes de l'urologie. Votre intérêt permanent pour l'amélioration de la formation des jeunes restera pour moi un exemple.

A Monsieur le Professeur Jafaar Bennouna, vous me faites l'honneur de juger mon travail, et vous avez eu la bienveillance de m'accueillir dans votre service où j'ai pu découvrir l'oncologie médicale dans une grande humanité.

A Monsieur le Docteur Nicolas Gaschignard, vous me faites l'honneur de juger mon travail, vous m'avez fait découvrir la Vendée et ses nombreux charmes. Votre talent chirurgical restera pour moi un exemple.

A Monsieur le Docteur Julien Branchereau, tu me fais l'honneur de juger mon travail. Ton organisation et ta rigueur resteront pour moi une référence, je te remercie également pour ton soutien permanent.

A Monsieur le Professeur Georges Karam, votre gentillesse et vos compétences chirurgicales resteront pour moi une référence, que je m'efforcerai d'atteindre.

A Monsieur le Docteur Loic Le Normand, je vous dois mon salut en neuro urologie et en uro dynamique. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Pascal Glémain, je garderai comme exemple votre souci de l'efficacité et du résultat, ainsi que votre disponibilité. J'ai compris grâce à vous la complexité d'interprétation de l'IRM dynamique pelvienne. Merci de m'avoir accompagné durant ma formation.

A Monsieur le Docteur Quentin Come Le Clerc, ta gentillesse, ta disponibilité, tes connaissances urologiques et chirurgicales resteront pour moi un exemple. J'ai eu la chance de travailler à tes cotés.

A Madame le Docteur Marie Aimée Perrouin Verbe, ta gentillesse et ta patience m'ont permis d'appréhender la neuro urologie avec espoir. Merci pour ton aide précieuse tout au long de mon travail.

A tous les chefs de clinique, Edouard, François Xavier, Isabelle, François, Guillaume, et Constance, Merci.

A tout le service d'urologie du CHU de Nantes, votre professionnalisme et votre humanité resteront un exemple.

A Monsieur le Professeur Marc David Leclair et toute son équipe, vous m'avez accompagné dans mes premiers pas de chirurgien, un grand merci pour votre patience.

A Monsieur le Docteur Eric Bord et toute son équipe, vous m'avez fait découvrir la neuro traumatologie sans me traumatiser, merci.

A Monsieur le Docteur François Luyckx, ta rigueur, ton soutien et ta curiosité resteront pour moi une référence.

A Madame le Docteur Marie Laure Lucas Plougastel, votre gentillesse et votre bonne humeur magnifient vos compétences chirurgicales qui resteront un exemple à suivre.

A tout le service d'urologie du CHD la Roche sur Yon, votre professionnalisme et votre humanité resteront une référence.

A Monsieur le Professeur Jacques Peneau, votre savoir chirurgical, votre gentillesse et votre humilité resteront toujours pour moi un exemple.

A Madame le Docteur Elisabeth Deniaud Alexandre et tout le service de radiothérapie de la Roche sur Yon, je vous remercie de m'avoir fait découvrir avec patience et humanité l'oncologie médicale.

A Madame Brigitte Dessome et Monsieur Charles Henri David, merci pour votre soutien statistique.

A Monsieur Thibault Butel, un grand merci pour ton soutien et ton expertise.

A Maitre Anne Riguidel, ton expertise et ton soutien infaillible m'ont beaucoup aidé.

A mes cointernes, pour leur soutien.

A ma famille et ma belle-famille, merci pour votre soutien et votre bienveillance qui m'ont permis de m'épanouir dans ce que je fais.

Un immense merci à ma femme, tu as la lourde tâche d'assumer le quotidien, ton soutien et ton amour me sont indispensables.

# Abréviations :

AFU : Association Française d'Urologie

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'AFU

EAU : European Association of Urology

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

IRM : Image par Résonance Magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

PSA : Prostate Specific Antigen

TDM : Tomodensitométrie

TEP Choline : Tomographie par Emission de Positons à la Choline

TNM : Tumor, Node, Metastas

# Table des matières

**I. Introduction :** ..... **8**
**1.1 Généralités** ..... **9**
**1.2 Curage ganglionnaire** ..... **14**
**1.3 Traitement adjuvant** ..... **17**
**1.4 Objectif de l'étude** ..... **18**

**II. Matériels et méthodes** ..... **19**
**2.1 Schéma de l'étude** ..... **20**
**2.2 Critères d'inclusions et d'exclusions** ..... **20**
**2.3 Critère principal de jugement** ..... **21**
**2.4 L'analyse anatomo pathologique** ..... **22**
**2.5 Analyses statistiques** ..... **22**

**III. Résultats** ..... **23**
**3.1 Caractéristiques de la population** ..... **24**
**3.2 Données oncologiques pré opératoires** ..... **25**
3.2.1 Données cliniques et biologiques ..... 25
3.2.2 Données de la biopsie de prostate ..... 26
3.2.3 Données du bilan d'extension ..... 26
**3.3 Traitements néo adjuvants** ..... **28**
**3.4 Données opératoires** ..... **28**
3.4.1 Type de voies d'abord chirurgicales ..... 28
3.4.2 Type de curage ..... 29
3.4.3 Complications du curage ..... 29
**3.5 Données histologiques post opératoires** ..... **30**
3.5.1 Données histologiques prostatiques ..... 30
3.5.2 Données histologiques du curage ..... 31
**3.6 Les traitements adjuvants** ..... **33**
**3.7 Survie** ..... **35**
3.7.1 Survie de la population ..... 35
3.7.2 Analyses en sous-groupe de la survie sans récidive biologique à 5 ans ..... 37

**IV. Discussion** ..... **48**
**V. Conclusion** ..... **56**
**VI. Bibliographie** ..... **58**

# I. Introduction :

## 1.1 Généralités

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 385.000 : 211.000 hommes et 174.000 femmes. Les cancers de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon sont les cancers les plus fréquents.

Même si le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus meurtrier chez l'homme, le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers chez l'homme en France, nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. On estime à 53.913 nouveaux cas de cancer de la prostate et à 8.715 décès par cancer de la prostate en 2015 en France métropolitaine, selon les dernières projections de l'Institut de Veille Sanitaire français, ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique(1).

Dans environ 95 % des cas, il s'agit d'un adénocarcinome, c'est-à-dire d'un cancer glandulaire. Le diagnostic de cancer de la prostate est habituellement suspecté lors d'une augmentation de la valeur du PSA, lorsqu'une anomalie a été détectée au toucher rectal ou si des symptômes urinaires ou généraux (fatigue, perte d'appétit, perte de poids) apparaissent.

A l'instar des autres cancers, le traitement du cancer de la prostate dépend de l'étendue et de l'agressivité de la tumeur lesquelles sont révélées au moment du diagnostic.

On distingue ainsi :

- le cancer de prostate localisé, limité à la prostate intra capsulaire ;
- le cancer de prostate localement avancé, avec dépassement capsulaire sans atteinte ganglionnaire ou à distance ;
- le cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne ;
- le cancer de prostate métastatique.

Les cancers de la prostate localisés sont eux-mêmes classés en 3 sous-catégories en fonction de leur risque d'évolution, selon la classification de D'Amico, basée sur la valeur du PSA, le score de Gleason et le toucher rectal :

- le cancer de prostate localisé à faible risque ; PSA<10, Gleason <7 et ≤T2a
- le cancer de prostate localisé à risque intermédiaire ; PSA 10-20, Gleason 7, T2b-T2c
- le cancer de prostate localisé à haut risque ; PSA>20, Gleason >7, ≥T3a

L'avènement du dépistage du cancer de la prostate par le toucher rectal et le dosage du PSA a permis une prise en charge plus précoce du cancer de la prostate, et une réduction à 10 ans de la mortalité liée à ce cancer de 21% en Europe (2). L'agressivité de ce cancer est directement liée à la précocité et la possibilité d'une prise en charge loco régionale curatrice. Lorsqu'il est diagnostiqué au stade métastatique, le traitement est palliatif et symptomatique.

L'objectif de la prise en charge du cancer de la prostate est d'améliorer la survie et d'assurer une meilleure qualité de vie des patients atteints, en minimisant les effets

secondaires de la prise en charge. Le but de l'équipe soignante est d'obtenir un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient. Cela est particulièrement vrai pour le cancer de la prostate, qui a généralement une évolution lente. L'étude Protect nous donne une bonne évaluation des effets secondaires des traitements curateurs du cancer de la prostate, en particuliers sur la fonction sexuelle et la continence (3). Il existe une augmentation de l'incontinence urinaire significativement plus élevé pour la chirurgie que pour la radiothérapie externe et que la surveillance active, concernant tous les questionnaires d'évaluations, à 6 mois, $p<0,001$. Avec une amélioration des symptômes dès 1 an et disparition de la différence entre chirurgie et radiothérapie externe, mais persistante pour en comparaison avec la surveillance active. Pour le pad test la différence persiste sur le long terme. En ce qui concerne la nycturie, la radiothérapie aggrave significativement les symptômes par rapport à la chirurgie ou la surveillance active, $p<0,001$. La chirurgie et la radiothérapie externe aggravent de façon significative et sur le long terme la fonction sexuelle par rapport à la surveillance active, $p<0,001$. En revanche, les symptômes digestifs sont significativement plus invalidant pour la radiothérapie externe que la chirurgie ou la surveillance active, $p<0,001$. Cette étude nous montre que les traitements par chirurgie ou radiothérapie externe ont des effets secondaires impactant significativement et durablement la qualité de vie des patients ayant un cancer de prostate. Il est donc important de ne pas altérer la qualité de vie d'un patient par des effets secondaires ou complications d'un traitement, chez un patient qui ne décédera pas de son cancer de prostate.

Les patients qui ont a priori, une tumeur localisée sur le bilan d'extension, peuvent bénéficier d'un traitement curateur. C'est pourquoi il est important que le bilan

d'extension puisse avoir une bonne sensibilité afin de détecter les métastases ganglionnaires le mieux possible. Les dernières recommandations françaises préconisent au minimum une IRM prostatique et pelvienne, associée à une scintigraphie osseuse pour les risques intermédiaires et élevés (4). Cela explique l'intérêt actuel pour la TEP choline qui pourrait permettre d'améliorer cette détection dans le bilan initiale, en particuliers sur les métastases. Le TEP choline montre que la sensibilité et la spécificité varient entre 42% à 56% et de 94% à 99% respectivement, pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes (5). Mais le risque de faux négatifs augmente pour des ganglions de <5mm, ce qui explique que le curage chirurgical reste le gold standard pour l'évaluation des adénopathies pelvienne (4). De même, un nouveau traceur le PSMA Ga68 semble avoir une meilleure sensibilité et spécificité que la choline pour les métastases ganglionnaires pelviennes et à distance, mais des études doivent encore le confirmer de façon plus robuste (6).

Actuellement, les différentes sociétés savantes internationales s'accordent pour définir la prostatectomie radicale associée à un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral comme un des traitements de référence pour les cancers de prostate localisés, de risque intermédiaire ou élevé, cN0, au même titre que la radiothérapie externe plus ou moins associée à une hormonothérapie.

A l'inverse, les tumeurs métastatiques ganglionnaires, cN+ au diagnostic peuvent bénéficier d'un traitement par hormonothérapie. L'association à un traitement local par chirurgie ou radiothérapie externe peut être discutée chez certains patients en fonction de l'étendue des métastases et de l'état général, ainsi que du bénéfice potentiel à long terme pour le patient (7). Ainsi, l'étude de Culp montre un gain de survie globale et spécifique significatif chez les patients métastatiques ayant eu une prostatectomie

associée à une hormonothérapie, respectivement 67,4% et 75,8%, en comparaison à une hormonothérapie seule 22,5% et 48,7%, p<0,001(8). Les mêmes résultats sont observables dans l'étude de Heidenreich, concernant la survie spécifique (9).

De même, l'étude Stampede de James observe un gain en survie sans récidive chez les patients métastatiques traités par radio-hormonothérapie par rapport à une hormonothérapie seule, à 2 ans, respectivement 89% et 64%, HR=0,35 (10). Ceci montre l'intérêt pour une nouvelle prise en charge de cytoréduction de la tumeur primitive dans les cancers de la prostate métastatiques. Il en est pour preuve, le nombre d'essais prospectifs en cours dans le monde entier, comme NCT 01751438 chez les nord-américains, Stampede au Royaume Uni, HORRAD aux Pays Bas et l'étude PEACE 1 (GETUG-AFU 21) en France.

De même, d'excellents taux de survie spécifique ont été rapportés avec la prostatectomie radicale pour des cancers de prostate à haut risque, selon la classification de d'Amico, conduisant à une réévaluation du rôle de la prostatectomie totale pour ces tumeurs, avec l'argument que le contrôle local représenterait la première étape du traitement multimodal, en comparaison avec le traitement combiné de référence par radio hormonothérapie. Briganti a montré un taux de survie sans récidive biologique à 5 ans de 55,2% pour les 2065 malades traités pour une tumeur à haut risque, dans 7 centres de références entre 1991 et 2011 (11). En ce qui concerne les tumeurs localement avancées T3, la revue de la littérature de Xylinas estime la survie sans récidive biologique à 5 ans entre 45% et 62% (12).

De plus, le taux de pT2 est élevé dans les séries récentes, avec 44% pour Briganti, en faveur d'une surestimation pré opératoire (11). La chirurgie ayant toute sa place dans ces cas-là.

Les limites des examens biologiques et d'imageries lors du bilan d'extension peuvent entrainer également une sous-estimation du stade tumoral au moment du diagnostic, avant le traitement. Ainsi, les études ont montré qu'il existait environ 5 à 25 % des cancers de prostate a priori localisés opérés avec un curage, qui présentaient, après analyse histopathologique des métastases ganglionnaires (13,14) .

Ces patients ont donc été sous stadifiés au moment du diagnostic. Nous sommes avec des patients qui sont cliniquement sans métastases, appelé cN0 dans la classification TNM, et qui sont en fait pN1 après analyse définitive par anatomopathologie. Il faut différencier ces patients de ceux étant cliniquement métastatiques ganglionnaires, cN1, pour lesquels la prise en charge est différente et dont nous ne parlerons pas dans ce travail.

## 1.2 Curage ganglionnaire

L'indication d'un curage ganglionnaire bilatéral dépend du risque d'envahissement ganglionnaire. Il est recommandé quand celui-ci est > 5%, ce qui correspond aux risques intermédiaires et hauts risques selon la classification de d'Amico, d'après les dernières recommandations du CCAFU 2016 mais également en 2005, date à laquelle débute le recueil (7,15)

Il doit être associé à la prostatectomie radicale lorsque celle-ci a été le traitement retenu (7).Il existe plusieurs types de curage ganglionnaire en fonction de l'étendue anatomique de la dissection : (i) ilio obturateur, aires 1 et 2 (fig. 2), (ii) extensif, aires 1,2 et 3 (fig.2), (iii) très extensif, aires 1,2,3 et la zone verte, remontant jusqu'à la bifurcation des artères iliaques primitifs et emportant les ganglions pré sacrés. Ce

dernier est le curage recommandé en cas de risque d'envahissement > 5% selon les nomogrammes (7).

De plus, la qualité d'un curage s'évalue par le nombre de ganglions prélevés, puisque le taux de métastases détecté augmente avec le nombre de ganglions présents. Un nombre minimum de 13 ganglions a été anciennement proposé (16). Une enquête de 2010 parmi les pathologistes de l'ISUP démontrait qu'à cette époque, un tel taux n'était pas la norme, car 86 % des curages rapportaient moins de dix ganglions par curage (17). Le CCAFU a donc admis que le critère de qualité d'un curage étendu doit comporter au moins 10 ganglions en tout (18).

L'impact thérapeutique d'un tel curage pour les cancers de prostate à haut risque reste débattu. Les études rétrospectives sont contradictoires, Allaf montre l'intérêt d'un curage étendu (dit standard aujourd'hui) en comparaison avec un curage limité (19). En moyenne 11,6 ganglions retirés pour un curage étendu, contre 8,9 pour un curage limité, $p< 0,001$ ; respectivement 3,2% ganglions métastatiques contre 1,1%, $p<0,001$ ; et une survie sans récidive biologique à 5 ans de respectivement 43% et 10%, $p=0,01$. L'étude de Abdollah estime que plus le curage contient de ganglions, meilleure est la survie spécifique, 74,7% pour 8 ganglions, 85,9% pour 17 ganglions, 92,4% pour 26 ganglions, 96% pour 36 ganglions et 97,9% pour 45 ganglions retirés ; $p=0,02$ (20).

A l'inverse Berglung dans l'étude CaPSURE, montre une survie sans métastases de 74% contre 70%, respectivement pour un curage étendu versus limité (21). Il existe à ce jour, un intérêt diagnostic certain du curage mais pas d'intérêt thérapeutique prouvé à suffisamment haut niveau de preuve.

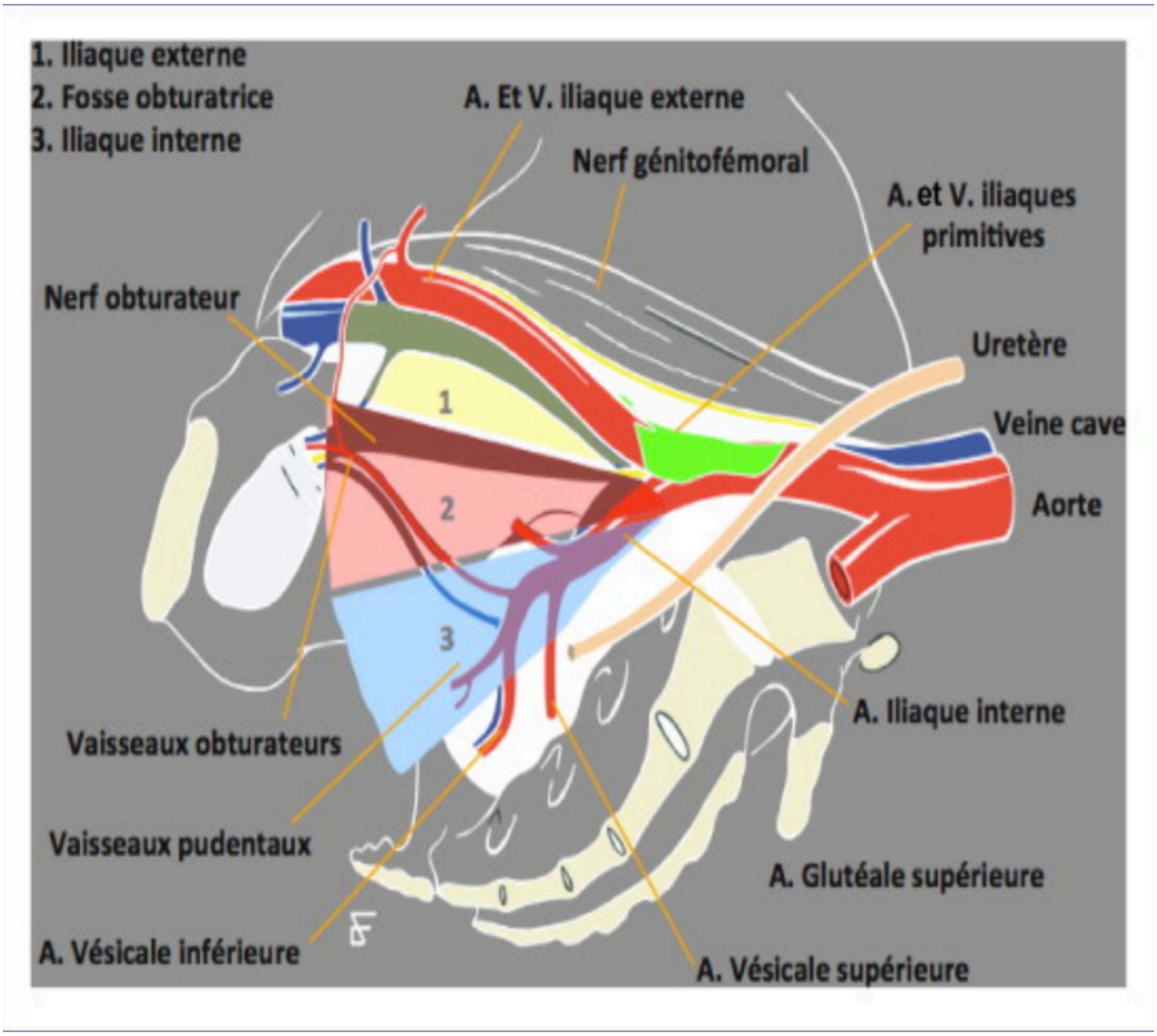


***Figure 1 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate***

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic péjoratif sur la survie des patients ayant un cancer de prostate, cela pouvant laisser penser qu'il s'agit d'une maladie systémique au moins de façon microscopique (22). C'est pour cela qu'il n'est actuellement pas recommandé de traitement chirurgical chez les patients dont le bilan d'extension objective des adénopathies et c'est également pour cela qu'il a longtemps était recommandé de ne pas poursuivre une chirurgie en cas de positivité du curage à l'examen extemporané.

Cependant cela a évolué en 1999, avec la publication de l'étude rétrospective de l'équipe de la Mayo clinic (23). Elle a montré un gain en survie globale et spécifique important, avec 10 ans de recul, lorsqu'on associait l'orchidectomie et la prostatectomie radicale lors d'un curage positif à l'examen extemporané, en comparaison à l'orchidectomie et curage positif seul, respectivement 66% et 79% versus 28% et 39% ; p<0,001.

## 1.3 Traitement adjuvant

Les recommandations actuelles du CCAFU sur la nécessité et la nature d'un traitement adjuvant chez les patients pN+ sont basées sur de faible niveau de preuves (7). Il recommande une hormonothérapie adjuvante, seule et immédiate, avec cependant des options comme la surveillance pour les patients ayant un faible envahissement ganglionnaire et un PSA post opératoire indétectable, ou une radiothérapie associée pour les patients avec un faible envahissement ganglionnaire et une extension extra prostatique ou des marges chirurgicales positives. Ces recommandations s'appuient notamment sur l'étude prospective de Messing qui montre l'intérêt sur la survie globale, spécifique et sans récidive biologique d'une hormonothérapie adjuvante immédiate, respectivement p=0,04 ; P=0,004 ; p<0,0001 (24). Et l'étude d'Abdollah qui montre un intérêt en survie spécifique, de la radiothérapie adjuvante chez les patients ayant 1 ou 2 ganglions atteints, un score de Gleason ≥ 7, ou une atteinte extra prostatique, p=0,03 et chez les patients ayant 3-4 ganglions envahis, p=0,02 (25). L'étude française Getug afu 20 est en cours pour essayer d'apporter des éléments de réponse sur la place d'une hormonothérapie

adjuvante immédiate chez les patients ayant un cancer de prostate à haut risque et notamment porteur de ganglions métastatiques.

## 1.4 Objectif de l'étude

Le but de notre travail rétrospectif multicentrique a été de reprendre les dossiers des patients ayant un cancer de la prostate cN0 opérés entre 2005 et 2010 ayant eu une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire confirmant une atteinte métastatique pN+.

L'objectif principal a été d'étudier l'impact sur la survie sans récidive biologique, la survie spécifique et la survie globale. Une analyse des facteurs prédictifs des différentes survies a également été réalisée en fonction des traitements adjuvants et des données histologiques.

# II. Matériels et méthodes

## 2.1 Schéma de l'étude

Cette étude a été menée de façon multicentrique portant sur 3 centres du pays de la Loire (CHU Hôtel Dieu, service d'urologie du Professeur Bouchot à Nantes, Cité sanitaire de Saint Nazaire,service d'urologie du Docteur Baron et le CHD Vendée, service d'urologie du Docteur Gaschignard). Elle a été rétrospective, étudiant tous les patients ayant un cancer de prostate, localisé d'après le bilan pré opératoire, traités par prostatectomie radicale avec découverte de ganglions positifs sur le curage entre 2005 et 2010.

Le recueil des patients s'est fait à l'aide des logiciels et des bases de données des services d'anatomopathologie de chaque centre, en indiquant la recherche de : cancer de prostate et métastase ganglionnaire, et à l'aide des dossiers patient.

## 2.2 Critères d'inclusions et d'exclusions

Nous avons inclus dans ces 3 centres, tous les patients ayant un adénocarcinome de prostate, au stade localisé <cT4 et cN0 sur le bilan pré opératoire, quels que soient leur âge, les traitements adjuvants ou néo adjuvants reçus, le risque d'évolution à l'aide de la classification de d'Amico. Ils devaient avoir un traitement par prostatectomie radicale, quelle que soit la voie d'abord, avec un curage ganglionnaire associé. Seuls les patients pN+ après chirurgie ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient une histologie différente de l'adénocarcinome, l'absence de curage lors de la prostatectomie, l'absence de suivi biologique et les patients ayant un cancer cN +.

## 2.3 Critère principal de jugement

Le critère principal de jugement était à la récidive biologique définie par un taux de PSA >0,1 ng/ml. Il était généralement dosé entre 1 et 3 mois après la chirurgie, puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans puis annuellement.
Lorsqu'il existait une ascension du taux de PSA sous hormonothérapie, le dosage de testostéronémie était dosé pour s'assurer d'une bonne castration chimique.

Nous avons évalué l'existence de facteurs prédictifs de récidive biologique en fonction du bilan pré opératoire, à savoir la classification de d'Amico, la densité tumorale des biopsies prostatiques. Nous avons évalué aussi la survie sans récidive biologique en fonction du statut ganglionnaire, de la densité ganglionnaire, de l'existence d'un dépassement capsulaire ganglionnaire, de l'existence de marges chirurgicales positives, de la voie d'abord, de l'étendue du curage ou de la prise en charge secondaire. De même, la survie spécifique et globale de la population a été observée.

## 2.4 L'analyse anatomo pathologique

L'analyse histologique des biopsies prostatiques comme des pièces opératoires a été réalisée par les services d'anatomo pathologies respectifs de chaque centre. Les ganglions ont été prélevés et analysés de façon distincte de la pièce de prostatectomie radicale.

## 2.5 Analyses statistiques

Les survies sans récidive biologique, survie spécifique et survie globale ont été étudiées à l'aide de la technique de Kaplan Meier, pour les patients opérés avec des ganglions positifs sur une moyenne de suivi de 88 mois. Les facteurs prédictifs et la survie sans récidive biologique ont été étudiés en analyse uni variée à l'aide des tests d'ajustement du Chi 2, test exact de Fischer, test de Student, et le log rank. Le seuil de significativité a été fixé à $p<0,05$ avec un intervalle de confiance à 95%.

Les variables continues sont présentées avec leur médiane et interquartile. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS v.20.0.software et Wizard V.1.9.2.

# III. Résultats

## 3.1 Caractéristiques de la population

Entre janvier 2005 et décembre 2010, nous avons inclus 35 patients dont 30 répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Nous avons exclu 4 patients ayant un cancer de prostate découvert de façon fortuite sur la pièce de cystoprostatectomie pour un cancer de vessie initialement, et 1 patient ayant eu un curage de stadification positif associé à un forage prostatique.L'étude porte donc sur 30 patients avec 1 perdu de vue à 5 ans.

Ils étaient répartis sur 3 centres de Loire Atlantique, 63,3% (19) étaient du CHD Vendée, 26,7% (8) étaient du CHU de Nantes Hôtel Dieu, et 10% (3) étaient de la cité sanitaire de Saint Nazaire. L'âge médian des patients était de 63 ans (IC 59,8-65,1).L'étude possède un recul moyen sur la survie à long terme de 88,6 mois, soit plus de 7ans. (Intervalle à 95% ; 37-137mois). Les caractéristiques cliniques, biologiques et anatomo pathologiques ont été étudiées avant et après la chirurgie d'exérèse.

Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

| Tableau 1 : Caractéristiques de la population | |
|---|---|
| **Caractéristiques** | **Effectif (n ;%)** |
| Etablissement | |
| CHD Vendée | 19 (63,3%) |
| CHU Hôtel Dieu | 8 (26,7%) |
| SN Saint Nazaire | 3 (10%) |
| Age (minimum-maximum) | 63 (49-74) |
| Durée de suivi (mois) | 88,6 (37-137) |

## 3.2 Données oncologiques pré opératoires

### 3.2.1 Données cliniques et biologiques

Le toucher rectal était très majoritairement inférieur ou égal à T2b 96,6% (29). Il existait un (4,4%) toucher rectal retrouvant une tumeur extra prostatique T3. Le PSA moyen est de 17,5 ng/ml avec un intervalle à 95% entre 10 et 25. 43% (13) avaient un PSA inférieur à 10, 40% (12) avaient un PSA compris entre 10 et 20, et 17% (5) avaient un PSA supérieur à 20ng/ml.

Ainsi, aucun patient n'avait un risque faible, 60% (18) des patients avaient un risque intermédiaire et 40% (12) avaient un risque élevé selon la classification de d'Amico.

### 3.2.2 Données de la biopsie de prostate

Le score de Gleason biopsique était égal à 6 dans 6,6% (2), 7 dans 66,6% (20), 8 dans 20% (6) et 9 dans 6,6% (2). Le nombre moyen de biopsies totales était de 11,3 ±1,1. Le nombre moyen de biopsies envahies était de 6,4 ±1,4 et le pourcentage de biopsies atteintes était de 57,4% ±10,6%.

### 3.2.3 Données du bilan d'extension

Le bilan d'extension réalisé en pré opératoire comprenait une scintigraphie osseuse associée un scanner abdomino pelvien pour 90 % (27) des patients et comprenait une scintigraphie osseuse associée à une IRM pelvienne pour 10% (3) des patients, uniquement sur l'année 2010. Cela s'explique par l'avènement de l'IRM pelvienne dans le bilan locorégional du cancer de la prostate dans ces années là. Tous les bilans étaient négatifs. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

| Tableau 2 : Caractéristiques oncologiques pré opératoire | |
|---|---|
| **Caractéristiques** | **Effectif (n ou moyenne)** |
| Nombre de BP total | 11,3 ± 1,1 |
| Nombre de BP envahi | 6,4 ± 1,4 |
| Pourcentage de BP positive | 57,5% ± 10,6% |
| Gleason biopsie | |
| 6 | 2 (6,6%) |
| 7 | 20 (66,6%) |
| ≥8 | 8 (26,6%) |
| PSA initial | 17,51 ± 7,54 |
| TR initial | 30 (100%) |
| T1c | 9 (30%) |
| T2a | 4 (13,3%) |
| T2b | 16 (53,3%) |
| T3 | 1 (3,3%) |
| Classification de D'Amico | 30 (100%) |
| Faible | 0 (0%) |
| Intermédiaire | 18 (60%) |
| Élevée | 12 (40%) |
| Bilan d'extension | |
| Scintigraphie osseuse + TDM abdomino pelvien | 27 (90%) |
| Scintigraphie osseuse + IRM pelvienne | 3 (10%) |

BP : biopsie prostatique ; TR : toucher rectal

## 3.3 Traitements néo adjuvants

Seuls 2 patients ont reçu une hormono thérapie néo adjuvante, par un analogue de la GnRH, qui a été poursuivie sur une longue durée en post opératoire. Il s'agissait de 2 patients ayant un haut risque de récidive selon la classification de d'Amico.

## 3.4 Données opératoires

### 3.4.1 Type de voies d'abord chirurgicales

La technique opératoire, et notamment la voie d'abord utilisée dans notre étude, dépendait des habitudes et de l'expérience des chirurgiens. Il s'agissait d'urologues expérimentés ayant plus de 50 procédures minimums chacun à leur actif. La prostatectomie radicale par laparotomie était la voie d'abord majoritaire, 76,3% (23) des cas. Elle a été réalisée par une incision de Pfannensteil dans 87% des cas et par une médiane sous ombilicale dans 13% des cas. La voie d'abord coelioscopique trans péritonéale représentait 23% des cas, avec un seul cas de prostatectomie cœlioscopie robot assistée. En effet, l'acquisition du robot Da Vinci par le CHU de Nantes n'a eu lieu qu'en 2008.

### 3.4.2 Type de curage

Dans notre étude, 23 % des curages étaient étendus (dit standard) et concernaient les ganglions ilio obturateurs, iliaques externes et iliaques internes. 77 % des curages concernaient les aires iliaques externes et obturatrices seulement.

### 3.4.3 Complications du curage

Le nombre de complications des curages est de 4 (13,3%), se traduisant dans tous les cas par l'apparition d'une lymphocèle unilatérale qui a été drainée sans récidive secondairement. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques chirurgicales de la population**

| **Caractéristiques pré opératoires** | **Effectifs (n ;%)** |
|---|---|
| Type de curage | 30 |
| Ilio obturateur bilatéral | 21 (70%) |
| Standard | 9 (30%) |
| Voie d'abord | 30 |
| Coelioscopique | 7 (23,3%) |
| Médiane sous ombilicale | 3 (10%) |
| Pfannensteil | 20 (66,7%) |
| Complications curages | 3 (10%) |

## 3.5 Données histologiques post opératoires

### 3.5.1 Données histologiques prostatiques

L'analyse anatomo pathologique définitive a montré qu'il s'agissait de tumeurs extra prostatiques pour 83, 3% (25) des patients, et intra prostatique pour 16,7% (5) des patients. Il y a donc une importante sous stadification de l'étendue locale de la tumeur 16/30 soit 53% au moment du diagnostic chez ces patients pN1.

Le volume moyen tumoral de la prostate était de 45,1% $\pm$ 0,09%.

Le score de Gleason était de 7 chez 60% (18) des patients, 8 chez 23,3% (7) des patients et 9 chez 10% (3) des patients. Pour 2 patients, le score de Gleason n'a pas pu être déterminé en raison d'une hormonothérapie néo adjuvante.

Il est à noter que 50% (15/30) des biopsies pré op sous estimaient le score de Gleason, 6% (2/30) les sur estimaient et 43% (13/30) étaient équivalents, dans une population de pN+.

Les marges chirurgicales positives étaient retrouvées chez 53,3% (16) des patients opérés, dont 1 était avec des marges macroscopiquement positives, R2. 46,7% (14) n'avaient pas de marges chirurgicales. La voie d'abord n'était pas corrélée à l'existence de marges chirurgicales. Le taux de marges positives par voie ouverte était de 47,8% (11/23) alors qu'il était de 71,4% (5/7) par voie coelioscopique, p=0,39, OR=0,37 (95% IC 0,03-2,92). Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 4.

| Tableau 4 : Caractéristiques oncologiques prostatique | |
|---|---|
| **Caractéristiques** | **Effectif (n,%)** |
| Gleason définitif | |
| 7 | 18 (60%) |
| 8 | 7 (23,3%) |
| 9 | 3 (10%) |
| Volume cancer | 45,1% ± 0,09 |
| pT | |
| pT2a | 1 (3,3%) |
| pT2b | 3 (10%) |
| pT2c | 1 (3,3%) |
| pT3a | 10 (33,3%) |
| pT3b | 13 (43,3%) |
| pT4 | 2 (6,7%) |
| Marges | |
| R0 | 14 (46,7%) |
| R1 | 15 (50%) |
| R2 | 1 (3,3%) |

### 3.5.2 Données histologiques du curage

Tous les patients étaient pN+. Le nombre moyen de ganglions totaux retirés était 9,76 ± 1,79. Le nombre moyen de ganglions métastatiques était 1,6 ± 0,3.

Le nombre de ganglions totaux retirés lors du curage n'est pas corrélé au type de curage réalisé, ilio obturateur simplement ou étendu aux 3 aires de drainage, respectivement 9,3 et 10,6, p=0,50, IC à 95%(-5.2207 ; 2.6493).

La voie d'abord était corrélée avec le nombre de ganglions retirés de façon significative. Le nombre moyen de ganglions retirés par voie coelioscopique est de 12,8 ±4,8 alors qu'il était de 8,8 ±1,8 pour la voie ouverte, p = 0,04, IC 95%(0,18 – 9,3)

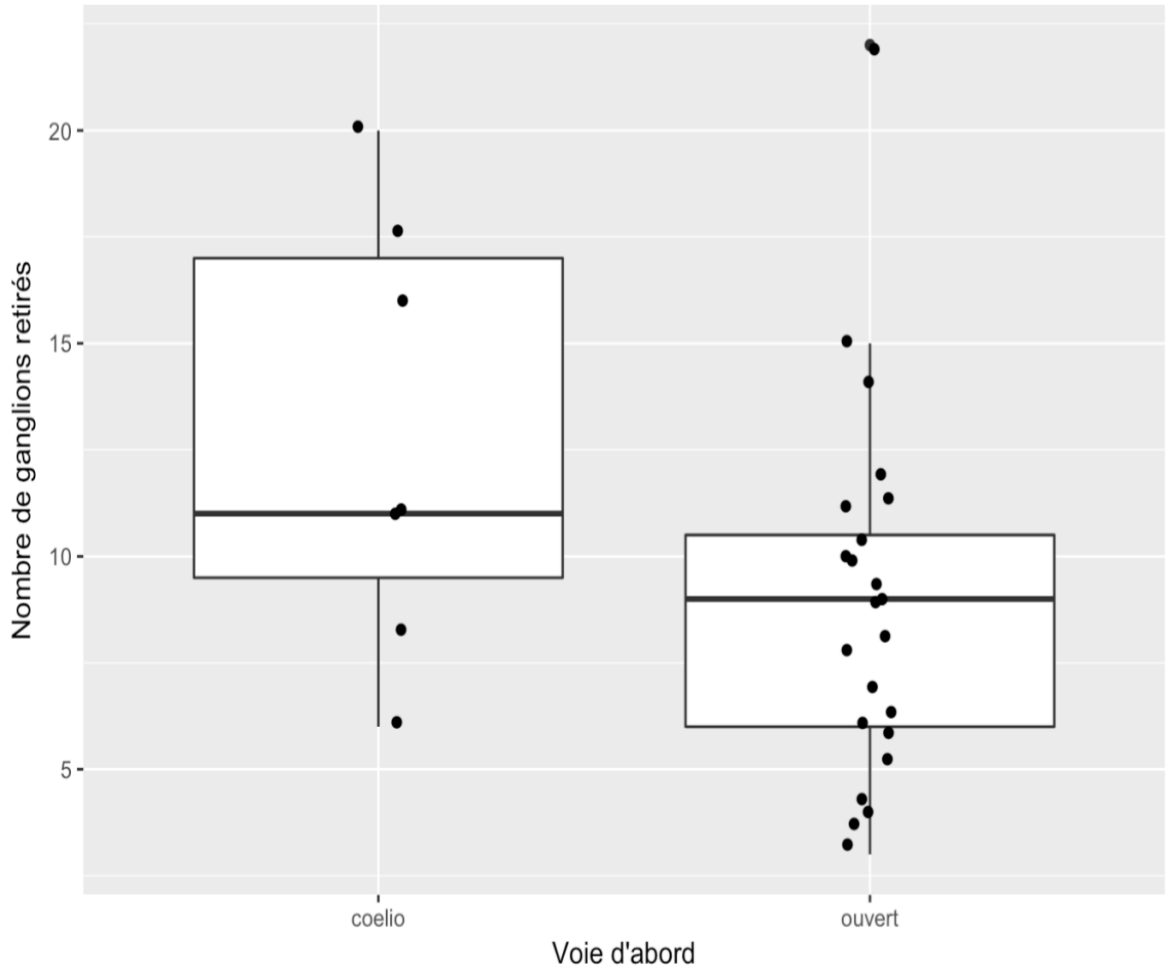


Figure 2 : comparaison du nombre de ganglions retirés selon la voie d'abord chirurgicale.

Le pourcentage de ganglions métastatiques par curage était 18,7% ± 0,04.

Le dépassement capsulaire ganglionnaire était observé chez 23,3% (7) des patients, et était absent chez 76,6% (23) des patients. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Caractéristiques oncologiques du curage ganglionnaire**

| Caractéristiques | Effectif (n,%) |
|---|---|
| Nb gg total | 9,76 ± 1,79 |
| Nb gg + | 1,6 ± 0,3 |
| Pourcentage de gg métastatique/curage | 18,7% ± 0,04% |
| Dépassement capsulaire gg | |
| Non | 23 (76,6%) |
| Oui | 7 (23,3%) |

## 3.6 Les traitements adjuvants

Après les résultats anatomopathologiques définitifs, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été observées. 13,3% des patients (4) ont eu une simple surveillance clinique et biologique par le dosage du taux de PSA. 13,3% des patients (4) ont reçu un traitement adjuvant associant l'hormono thérapie par agoniste de la

GnRH à une radiothérapie externe entre 62 et 67 Gy. Aucun patient n'a reçu de radiothérapie externe adjuvante seule. Enfin, 73,3% des patients (22) ont reçu une hormono thérapie adjuvante soit par agoniste de la GnRH seul, soit par blocage androgénique complet, avec introduction d'un traitement au moment de la récidive biologique uniquement.

Nous n'avons pas d'informations concernant les raisons d'un choix de traitement adjuvant plutôt qu'un autre. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Traitements adjuvants de la population**

| Caractéristiques | Effectif (n,%) |
|---|---|
| Traitement adjuvant | |
| Hormonothérapie | 22 (73,3%) |
| H + Radiothérapie | 4 (13,6%) |
| Surveillance | 4 (13,6%) |

La prise en charge de la récidive biologique a été diverse, elle a été une manipulation hormonale avec l'ajout ou le retrait d'anti androgène pour 18,75% des cas, la reprise d'une hormonothérapie par agoniste de la GnRH pour 43,75% des cas, une chimiothérapie associée à l'hormonothérapie pour 18,75% des cas, l'introduction d'une hormonothérapie de seconde génération pour 6,25% des cas, et une radiothérapie associée à une hormonothérapie pour 6,25% des cas.

## 3.7 Survie

### 3.7.1 Survie de la population

L'étude de la survie globale et spécifique des patients opérés d'une prostatectomie avec des métastases ganglionnaires avait un recul moyen de 88,6 mois, soit plus de 7 ans.

Au cours de l'étude, 4 (13,3%) patients sont décédés. Deux patients sont décédés d'un second cancer, (colon métastatique et bronchique métastatique) alors qu'ils avaient un PSA indosable. Un patient est décédé d'une double néoplasie prostatique et bronchique métastatique, avec un PSA à 2826. Un patient est décédé de son cancer de prostate.

La survie globale était de 93% à 5 ans et 82% à 10 ans. Quant à la survie spécifique, elle était de 93% à 5 ans et 10 ans.

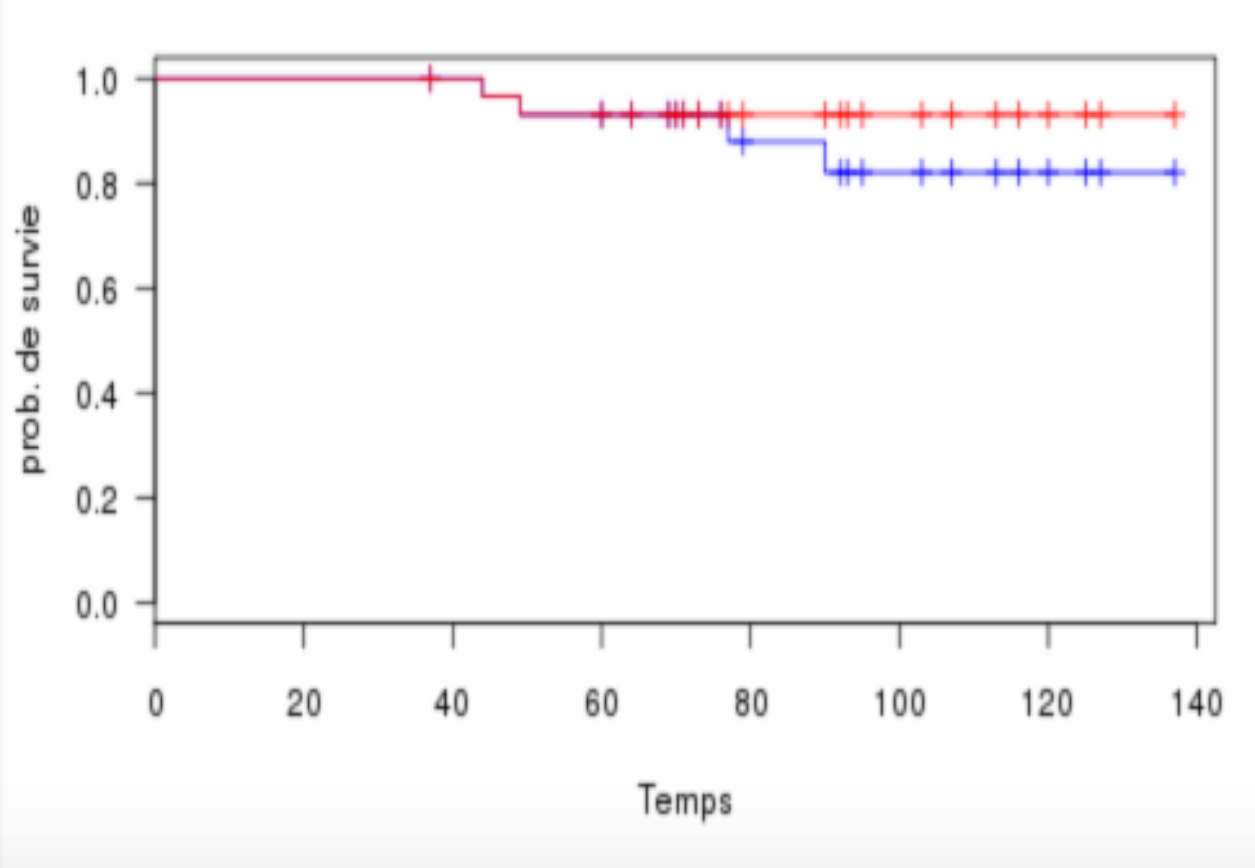


Figure 3 : Courbe de survie globale et spécifique selon Kaplan Meier. Survie globale en bleue, survie spécifique en rouge.

La survie sans récidive biologique était 56,6% à 5ans et 40,58% à 10 ans.

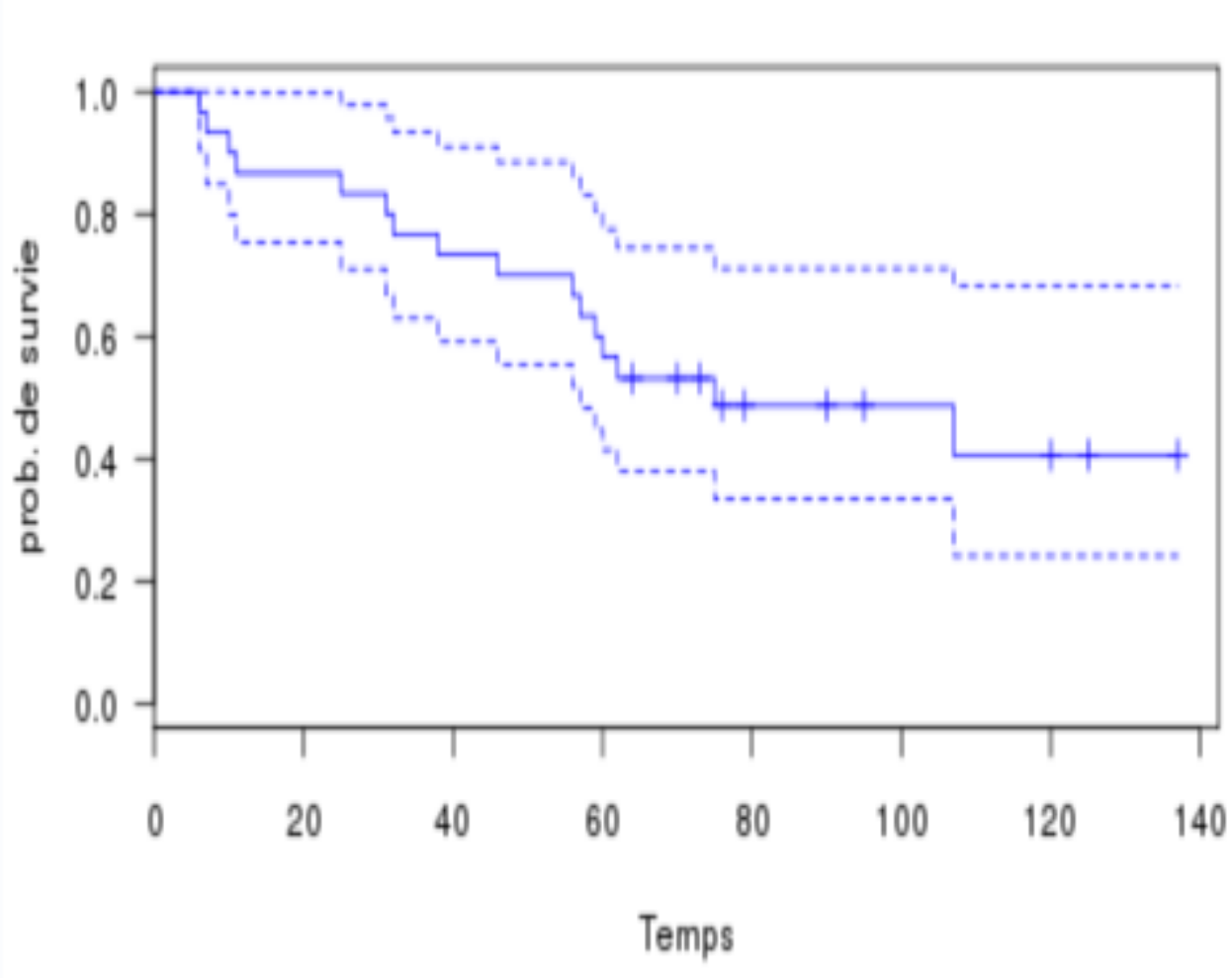


Figure 4 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier.

### 3.7.2 Analyses en sous-groupe de la survie sans récidive biologique à 5 ans.

#### 3.7.2.1 Selon le traitement adjuvant

Le traitement adjuvant n'est pas corrélé à la survie sans récidive biologique à 5 ans. Les patients ayant eu une hormonothérapie adjuvante, une radio hormonothérapie ou

une surveillance ont des taux de survie sans récidive biologique à 5 ans de respectivement 59,1%, 50% et 75%, p=0,81.

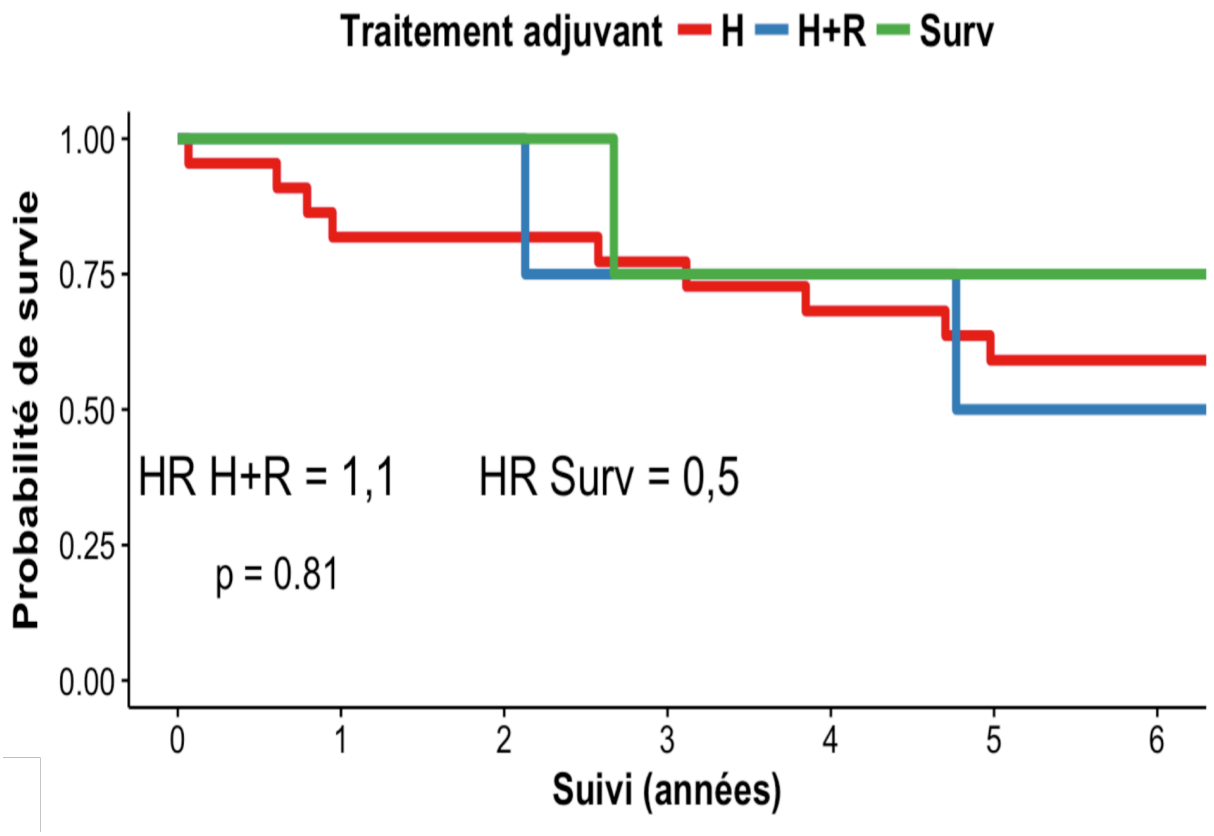


Figure 5 : courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction des traitements adjuvants.

### 3.7.2.2 Selon les données oncologiques pré opératoires

Le nombre de biopsies réalisées, le pourcentage de biopsies atteintes par le cancer ou encore la densité de cancer sur les biopsies n'étaient pas corrélés significativement à une diminution de la survie sans récidive biologique.

L'âge du patient au moment du diagnostic n'était pas un facteur de risque de récidive biologique à 5 ans, p=0,12.

Le score de Gleason biopsique, le PSA initial ou le toucher rectal pris séparément n'était pas significativement corrélé à la survie sans récidive biologique dans notre étude. La classification de d'Amico ne permettait pas non plus de conclure de façon significative à un impact sur la survie sans récidive, cependant les patients étant à haut risque récidivaient dans 58,3% des cas, alors que les risques intermédiaires récidivaient 27,8% des cas, p = 0,09. L'analyse des facteurs de risques potentiels est résumée dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Comparaison des facteurs prédictifs pré opératoire.**

| Caractéristiques | Pas de récidives biologique | Récidive biologique | Valeur de P |
|---|---|---|---|
| Nb de biopsies | 11,4±1,8 | 11±1,4 | 0,72 |
| Pourcentage biopsies positives | 6±2,2 | 7,1±1,9 | 0,43 |
| Densité tumorale sur les biopsies | 0,36±0,1 | 0,56±0,2 | 0,08 |
| Score de Gleason | 7,16±0,2 | 7,4±0,5 | 0,34 |
| PSA initial | 12,9 ± 4,1 | 24,3±18,8 | 0,13 |
| Age | 64,1±2,7 | 60±5,5 | 0,12 |

### 3.7.2.3 Selon les données opératoires

La voie d'abord chirurgicale n'était pas un facteur influençant la survie sans récidive biologique significativement en analyse uni variée. Les patients ayant eu une chirurgie par voie ouverte avaient moins de récidive biologique à 5 ans, 28,5% que les patients opérés par voie coelioscopique 69,5%, p=0,098, HR = 0,4.

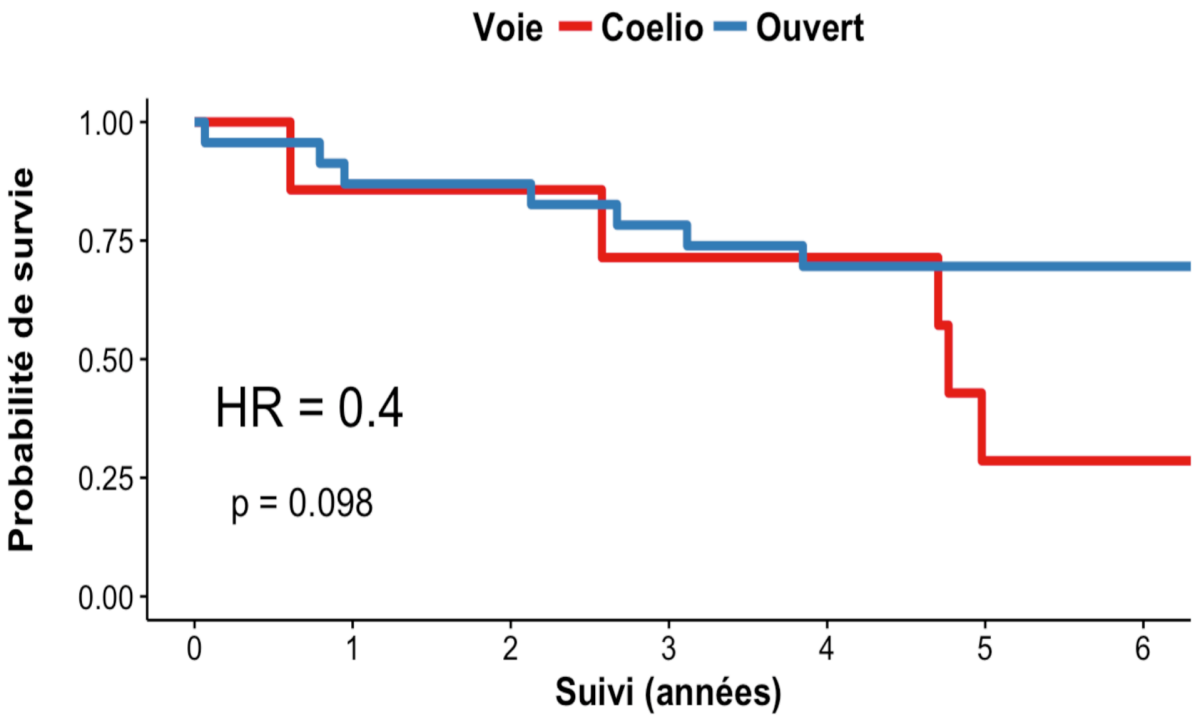


Figure 6 : courbe de survie sans récidive biologique à 5 ans, selon Kaplan Meier, en fonction de la voie d'abord chirurgicale.

L'absence de marges chirurgicales était significativement corrélée à la diminution du risque de récidive biologique dans les 5 ans, en analyse uni variée p = 0,0065, HR=6,3.

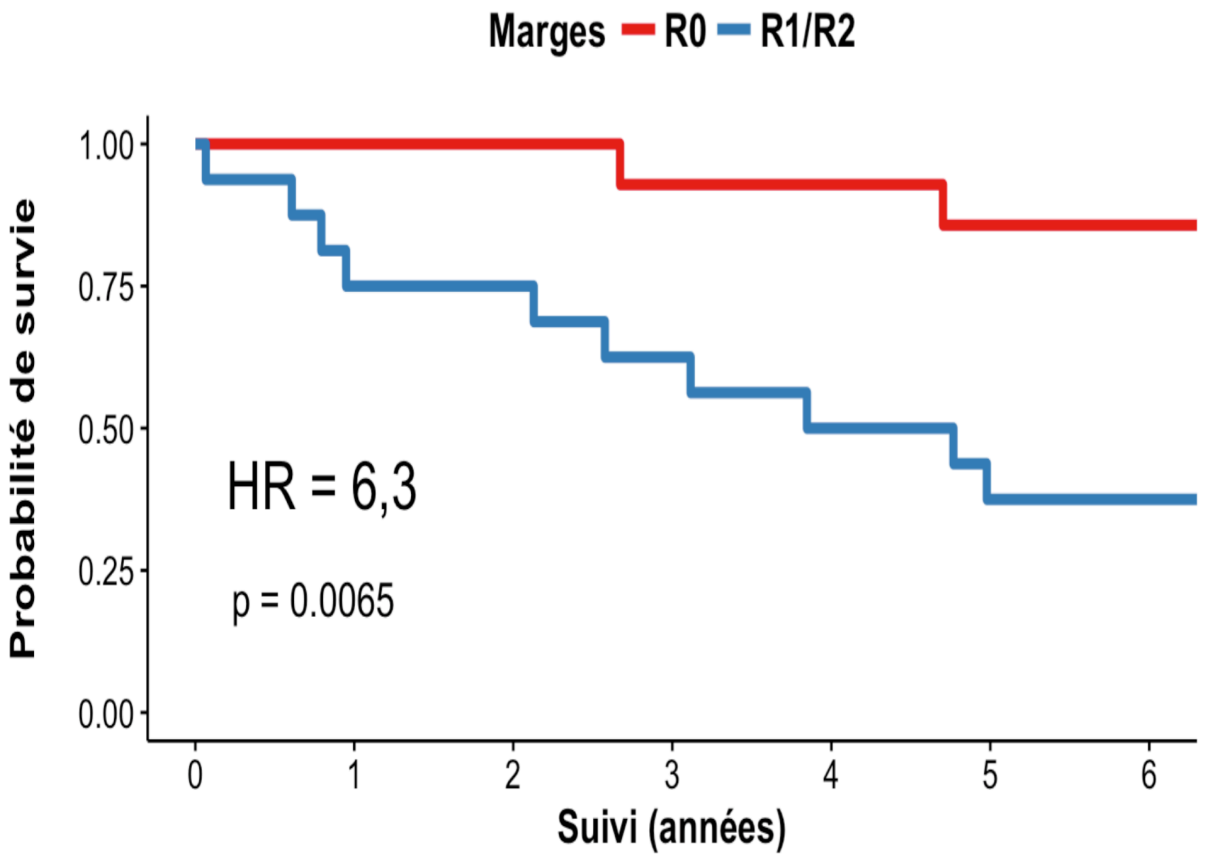


Figure 7 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier, en fonction de l'existence de marges chirurgicales.

#### 3.7.2.4 Selon les données histologiques

*a. Prostate*

L'existence d'une tumeur extra prostatique sur l'analyse anatomo pathologique définitive n'était pas corrélée significativement à une augmentation de la récidive biologique à 5 ans, en analyse uni variée. P=0,075

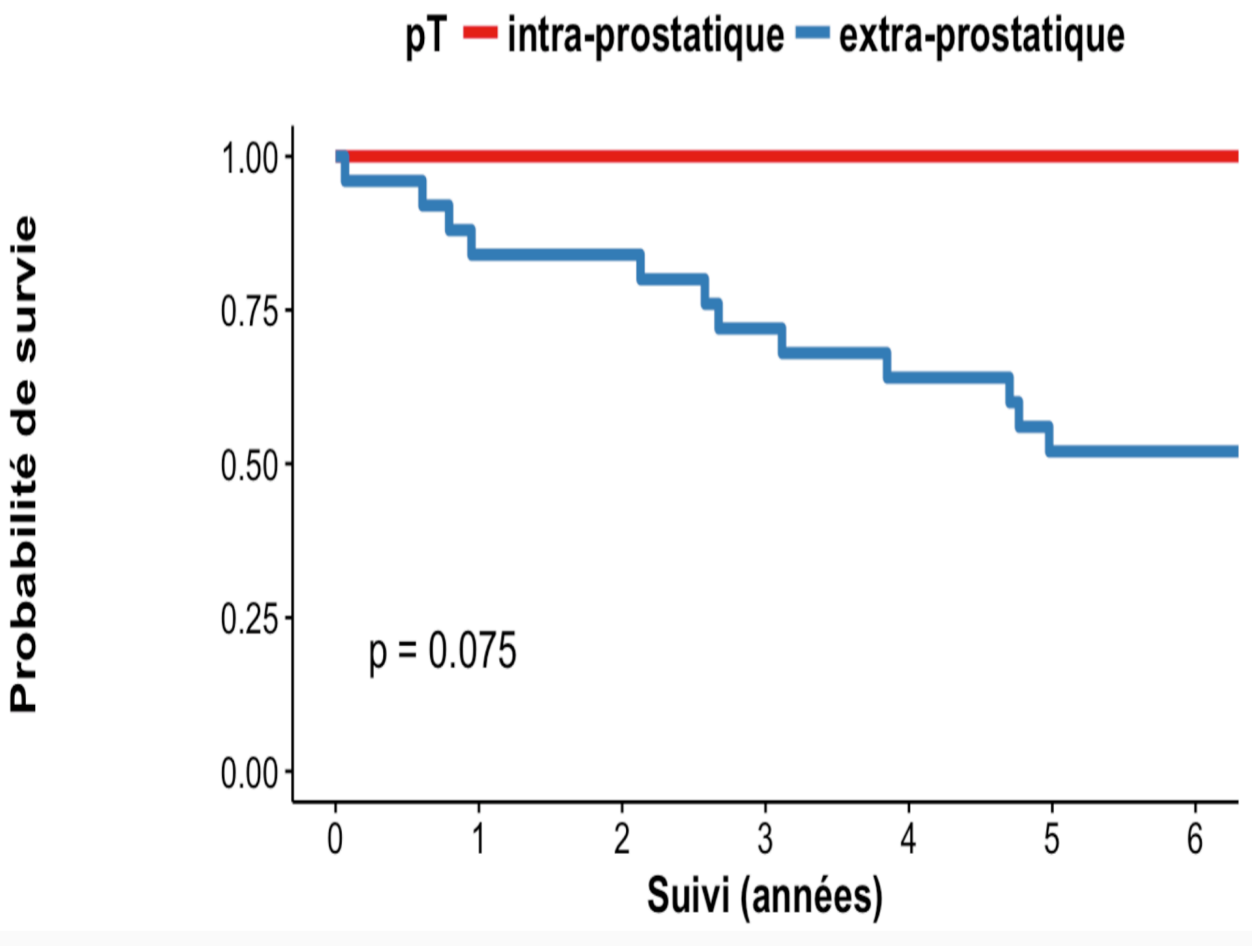


Figure 8 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction d'une tumeur intra ou extra prostatique.

Le volume tumoral inférieur ou supérieur à 50% de la glande sur la prostatectomie radicale n'était pas significativement corrélé à la récidive biologique à 5 ans, p=0,12, HR= 2,7.

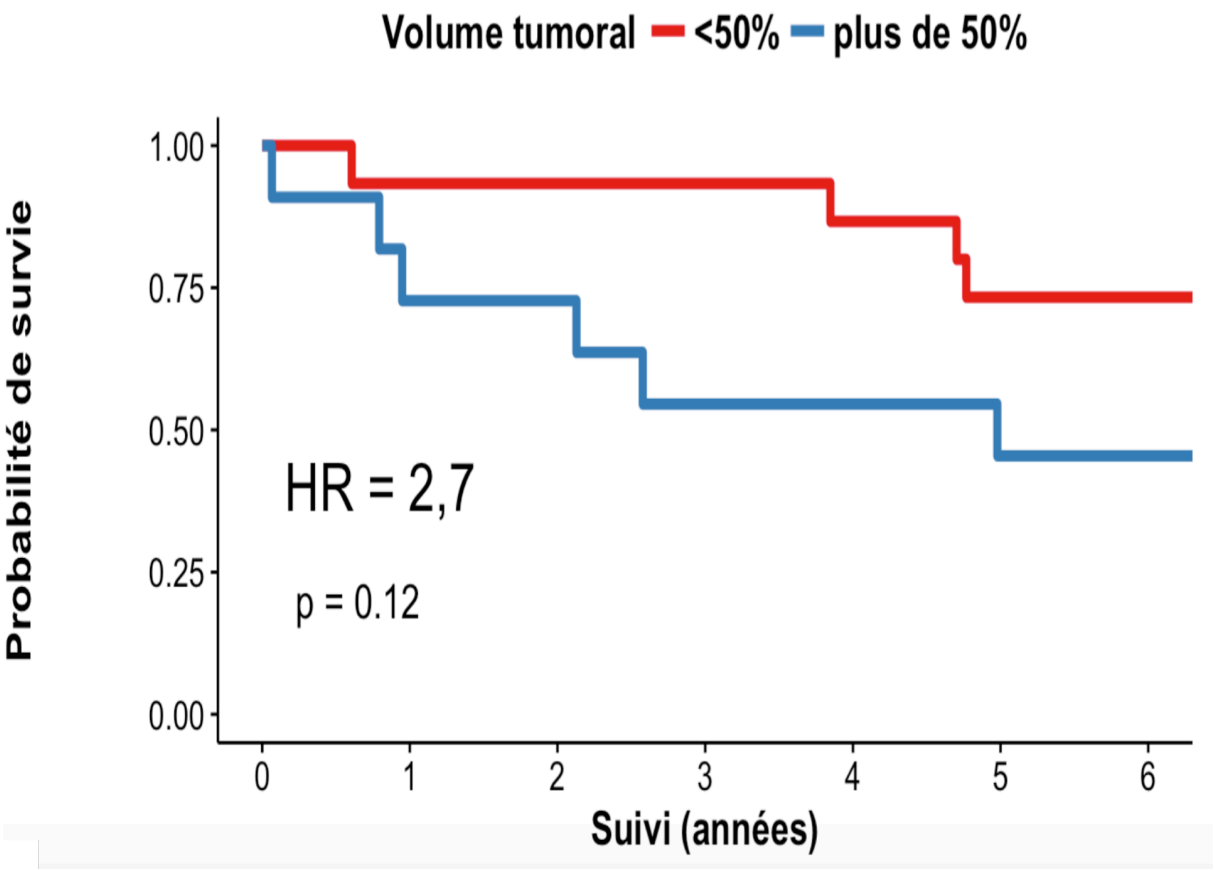


Figure 9 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction du volume tumoral inférieur ou supérieur à 50% de la glande.

Le score de Gleason définitif de la pièce de prostatectomie n'était pas significativement corrélé à la survie sans récidive biologique à 5 ans dans notre étude. L'existence d'un

score inférieur à 8 ou, supérieur ou égal à 8 n'influait pas sur la survie sans récidive biologique, P= 0,51, HR=1,5.

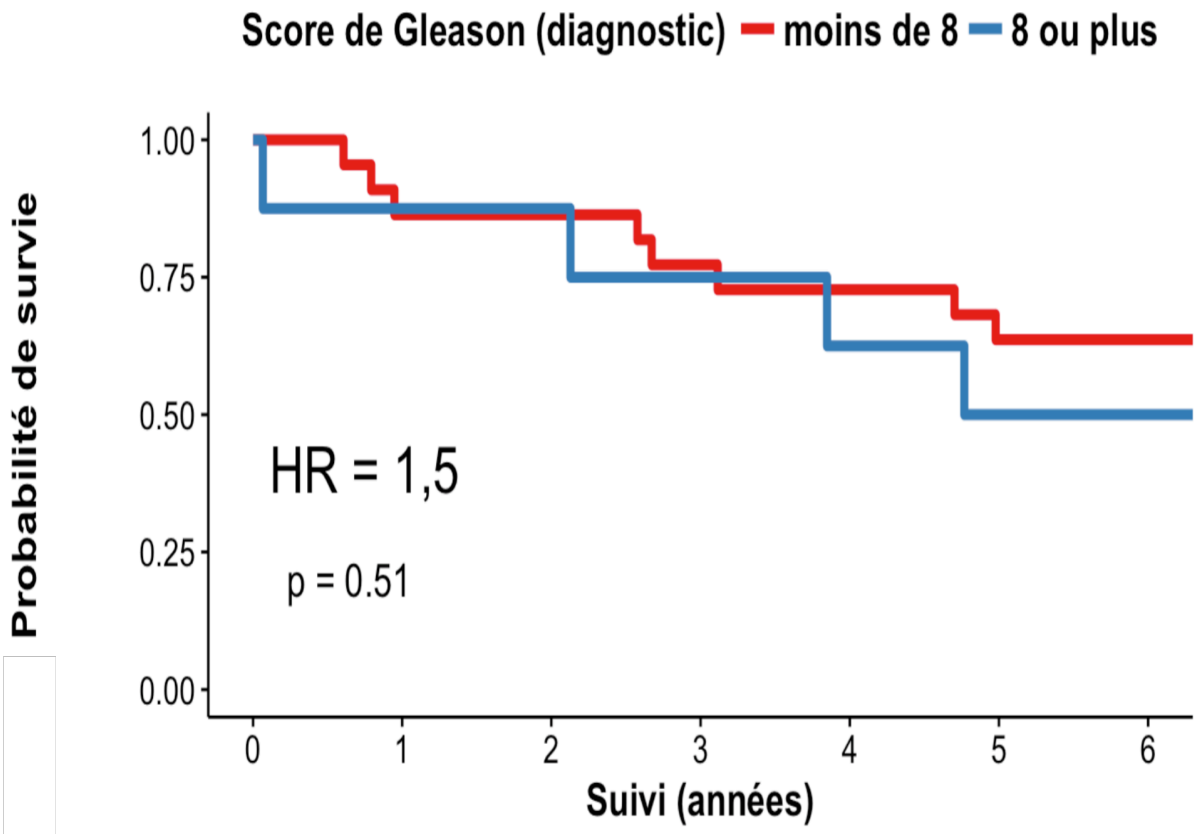


Figure 10 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier, en fonction du score de Gleason définitif.

*b. Ganglions*

L'absence de dépassement capsulaire était corrélée à une diminution du risque de récidive biologique dans les 5 ans, en analyse uni variée, p=0,00021, HR=6,7.

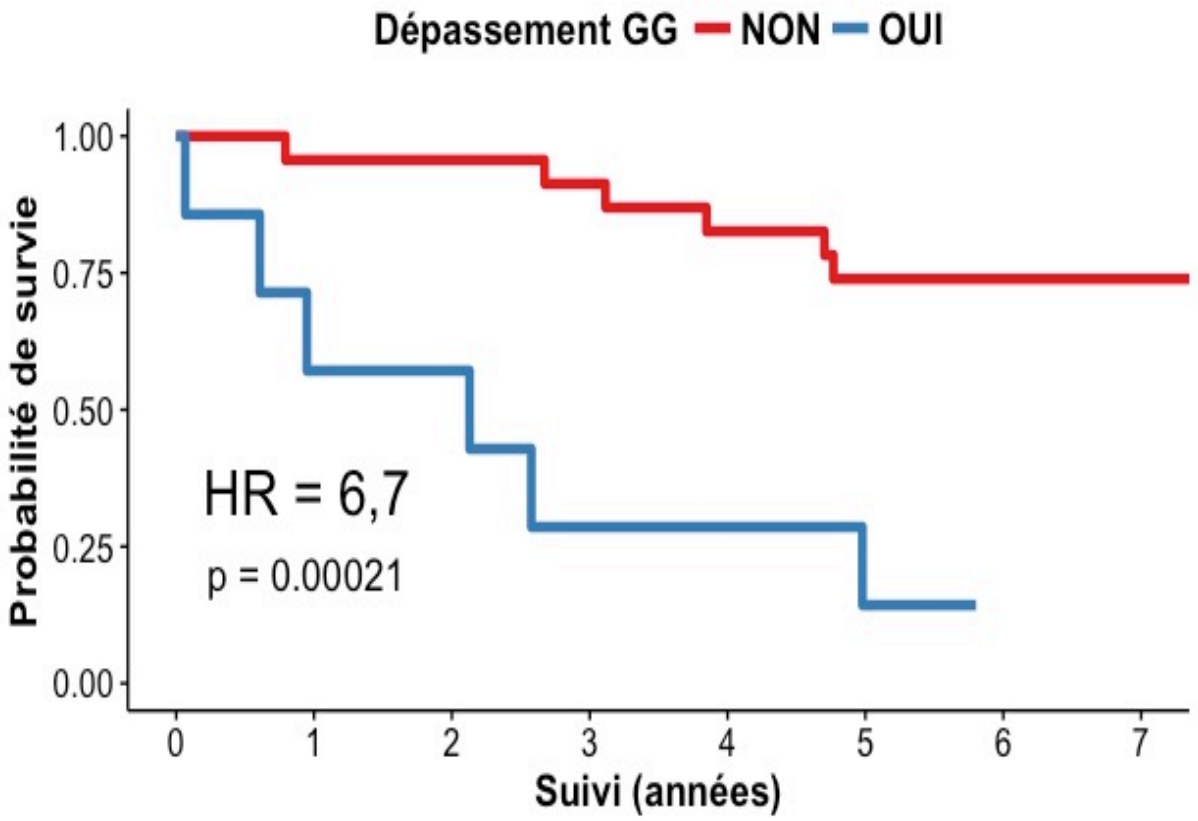


Figure 11 : Courbe de Kaplan Meier, survie sans récidive biologique en fonction du dépassement capsulaire ganglionnaire.

Le nombre de ganglions positifs dans le curage n'était pas significativement corrélé à la survie sans récidive dans notre étude, p=0,72.

la survie sans récidive n'était pas significativement corrélée au nombre de ganglions métastatiques en séparant la population en 2 groupes, moins de 2 ganglions envahis ou 2 ou plus, p=0,13 HR=2,4.

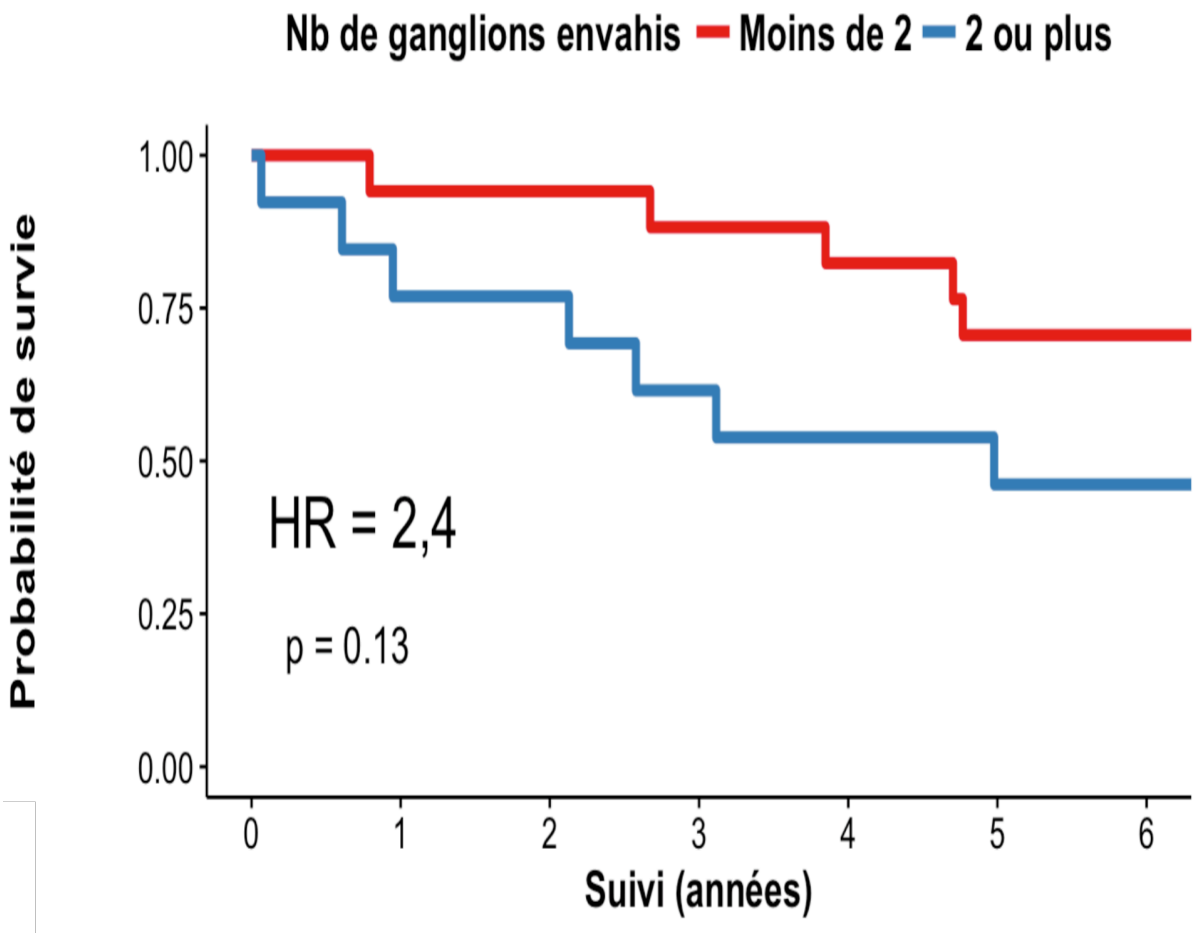


Figure 12 : Courbe de Kaplan Meier, survie sans récidive biologique selon qu'il y existe moins de 2 ganglions positifs ou, 2 ou plus ganglions positifs.

D'autre part, le nombre total de ganglions retirés n'était pas non plus significativement corrélé au nombre de ganglions envahis. P= 0,09 IC (-0,05 – 0,6) test de Pearson.

En revanche, un taux supérieur à 30% de ganglions positifs sur le nombre total de ganglions du curage était significativement corrélé à une meilleure survie sans récidive p=0,018, HR=0,1.

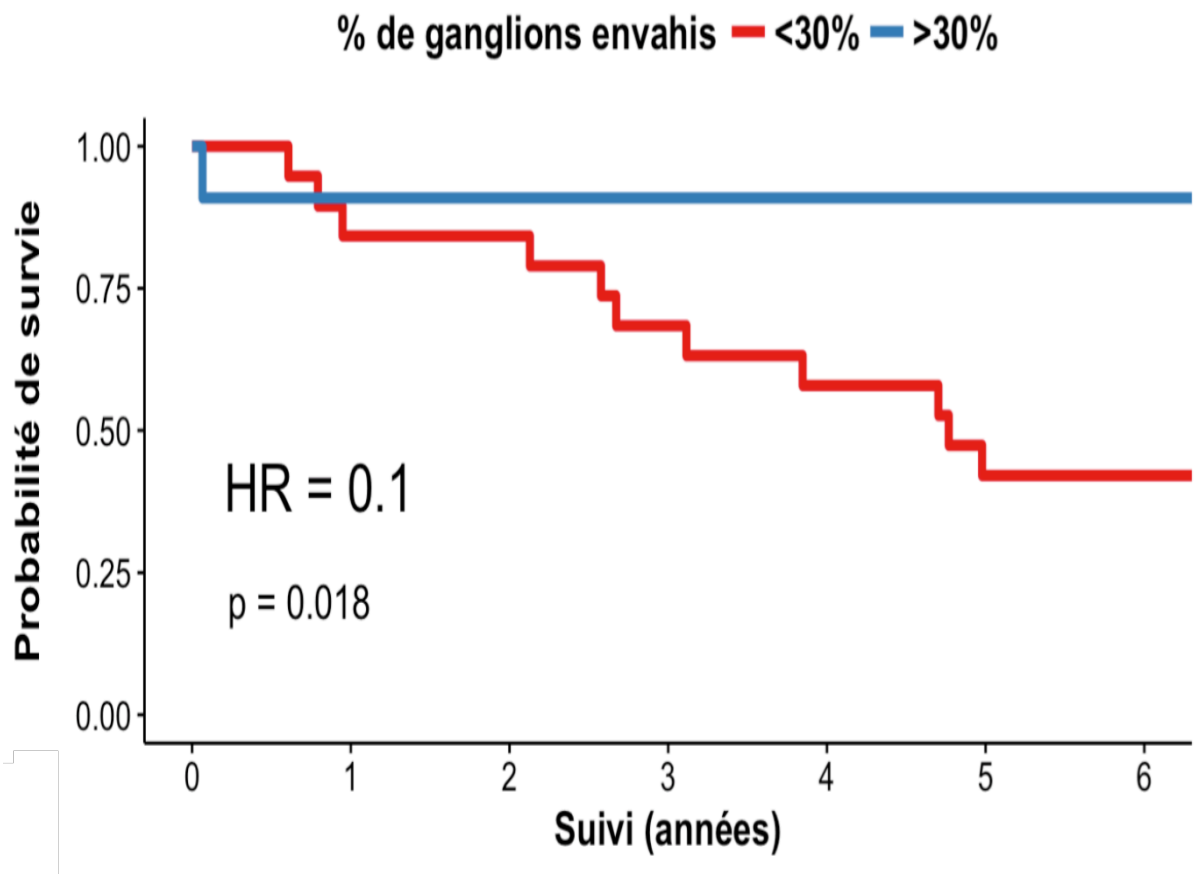


Figure 13 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction du taux <30% ou >30% de ganglions envahis.

# IV. Discussion

Il est clairement admis que la présence de métastases ganglionnaires est un facteur péjoratif sur la survie des patients ayant un cancer de la prostate (26). On remarque néanmoins dans notre étude, que les chiffres de survie globale et spécifique sont satisfaisants, avec respectivement 82% et 93% à 10 ans. Le traitement peut être également curateur, sans récidive biologique, dans 53% à 5 ans et 40% à 10 ans dans notre étude.

En comparaison, Culp et al. avaient des taux de survie globale et spécifique, respectivement de 67,4% et 75,8% à 5 ans, pour des patients cliniquement oligométastatiques pelviens ayant eu un traitement local en plus d'une hormono thérapie (8). Cela montre que les patients ayant un cancer de prostate avec un petit volume métastatique ganglionnaire, ont des survies globales et spécifiques élevées à 10 ans, avec un traitement multimodal comprenant un contrôle local de la tumeur primitive.

Touijer a rapporté une survie sans récidive biologique à 5 ans et 10 ans, avec une simple surveillance post chirurgie chez des patients pN1, de 35% et 28% respectivement (27). Un objectif curateur à long terme chez ces patients oligo métastatiques est envisageable pour environ un tiers des patients. Il est donc important de savoir les sélectionner pour éviter un sur traitement pour ces patients.

De plus, Dorin et al. ont montré que le délai médian de récidive biologique chez les patients métastatiques ganglionnaires opérés sans traitement adjuvant était de 7,8 ans (0,4-18,3 ans), 5,2 ans dans notre étude, ce qui permet un intervalle libre sans traitement et donc une meilleure qualité de vie, relativement longue (28). Cela

représente également une épargne thérapeutique intéressante dans le cadre d'une prise en charge multimodale du cancer de prostate.

Comme nous l'avons vu initialement, il existe entre 5% à 25% de pN+ dans les séries de prostatectomies radicales avec curage ganglionnaire. Ces patients sont sous stadifiés sur le bilan initial. L'avènement des imageries métaboliques permettra surement d'améliorer cette stadification. En effet, la sensibilité de l'IRM pelvienne est quasiment identique à celle du scanner concernant la détection d'adénopathies, de l'ordre de 39 % et 42 % respectivement (29).La spécificité est quant à elle de l'ordre de 82% pour les 2 examens. Cette spécificité augmente à 90-97% pour des ganglions de > 10mm et à 92-100% pour des ganglions de > 15mm. La sensibilité du PET choline est de 60% et la spécificité de 97,6%. Pour le PET au PSMA l'étude de Canteillo retrouvait une sensibilité de 87,5%, une spécificité de 100% (6). Les études se poursuivent pour savoir si de nouvelles imageries auraient leur place dans le bilan d'extension initial.

Il est intéressant d'observer que Pierorazio et al. ont montré également qu'il existe 51,6%,50% dans notre étude, de sous stadification du score de Gleason sur les biopsies prostatiques par rapport à l'analyse anatomopathologique définitive (30). Cela s'explique par le faible volume tumoral échantillonné par la biopsie, associé à l'hétérogénéité cellulaire au sein d'une tumeur prostatique. Cependant, cette différence participe aux erreurs de stadification initiales des cancers et engendre d'éventuel sous traitement. Cela constitue également un important biais de confusion sur les résultats à long terme d'une prise en charge. L'avènement des biopsies

prostatiques avec fusion d'images IRM et échographiques, permettront peut-être une meilleure stadification initiale.

Le principe d'un traitement hormonal, seul, systématique pour les maladies faiblement métastatiques reste débattu à ce jour. Selon Cheng, les malades n'ayant qu'un seul ganglion métastatique ont un risque de décès spécifique accru de seulement 1,5, en comparaison avec ceux n'ayant pas de ganglion positif, après ajustement sur le score de Gleason, le stade tumoral, l'existence de marges chirurgicales, PSA initial et le traitement adjuvant (31).

Cela est en faveur de l'intérêt d'un contrôle local de la tumeur primitive, afin de réduire la masse tumorale et d'améliorer la survie.

Le traitement de la tumeur primitive d'un cancer de prostate localement avancé est source d'intérêt actuellement. Briganti a montré un taux de survie sans récidive biologique à 5 ans de 55,2% pour les 2065 malades traités pour une tumeur à haut risque, dans 7 centres de références entre 1991 et 2011 (11). En ce qui concerne les tumeurs localement avancées T3, la revue de la littérature de Xylinas estime la survie sans récidive biologique à 5 ans entre 45% et 62% (12). Pour les patients oligo métastatiques, la série de la Mayo clinic de 1999 a montré que la réalisation de la prostatectomie associée au curage et l'orchidectomie améliore la survie globale et spécifique en comparaison au curage et orchidectomie seuls, chez les patients pN+, respectivement 66% et 28%, et 79% et 39%, $p<0,001$ (23). L'étude de Rustoven va également dans le même sens (32) et montre que l'absence de récidive biologique à long terme peut être un objectif chez des patients ayant une tumeur localement avancée ou faiblement métastatique.

En comparaison, on observe la même tendance concernant la radiothérapie externe comme traitement local de la tumeur primitive. La survie sans récidive biologique à 5 ans était de 71,4% chez les patients localement avancés ≥T 3-T4 et cN+ traités par radiothérapie IRMT et hormonothérapie à long terme, dans l'étude de Lilleby (33).

Comme dans notre étude, plusieurs travaux récents ont montré que l'existence de marges chirurgicales positives chez des patients ayant un cancer de prostate pN+ opérés par prostatectomie radicale, était un facteur péjoratif indépendant. Muck et al. retrouvaient un effet péjoratif des marges chirurgicales sur la survie spécifique, p=0,04, ainsi que Moschini, p<0,001, et Boorjian en 2007, p=0,016 (34,35,37).

De même, le dépassement capsulaire est un critère péjoratif de survie sans récidive biologique à 5 ans dans notre étude. Dans son étude de 2014, Passoni retrouvait également le caractère péjoratif du dépassement capsulaire sur la survie sans récidive biologique, p<0,01(36).

D'autres études observent que le nombre de ganglions atteints lors d'un curage était un facteur péjoratif indépendant sur la survie spécifique. Il est cependant difficile de définir quelles sont les valeurs précises pour lesquelles le risque de récidive est réellement augmenté. Dans l'étude de Boorjian, ce dernier montre un gain de survie spécifique à 10 ans pour les patients ayant 1 ganglion contre 2 ou plus, 90% contre 79%, P<0,001 (37). Dans l'étude de Briganti, le gain de survie spécifique à 15 ans est pour les patients ayant 2 ganglions ou moins (84%) contre 3 ganglions ou plus (62%), p<0,001 (11).

Il en est de même pour le score de Gleason >7 (37–40). Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le score de Gleason et la survie sans récidive probablement par le nombre trop faible de patients dans notre étude.

De plus, la présence de >30% de ganglions métastatiques dans le curage apparaît comme un facteur bénéfique sur la survie sans récidive biologique dans notre étude, p=0,018, certainement par manque de patients et par un nombre de ganglions totaux retirés lors du curage relativement faible, 9,9 en moyenne. Passoni avait retrouvé un caractère péjoratif dans son étude de 2012, sur la survie spécifique, p=0,004 (36).

La mise en évidence de certains critères prédictifs péjoratifs a amené Moschini à proposer une nouvelle classification, avec trois niveaux de risques, en fonction du nombre de ganglions positifs, du score de Gleason, la présence de marges chirurgicales et l'existence d'une radiothérapie adjuvante, afin de déterminer des populations à risques de récidive, pour lesquelles un traitement adjuvant complémentaire serait bénéfique (35).

**Stratification of pN+ patients into risk of CSM**

| RISK SCORE FOR CSM | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Points** | **Risk Group** | **Point Range** | **% (#) of pN+** |
| **GS 7** | 5 | **Low** | < 14 | 36.1% (365) |
| **GS 8-10** | 8 | **Intermediate** | 14 ≤ x < 19 | 35.4% (358) |
| **3 or more pos. nodes** | 5 | **High** | ≥ 19 | 28.5% (288) |
| **Positive Margin** | 6 | | | |
| **No adjuvant radiotherapy** | 6 | | | |

CSM : Cancer Specific Mortality ; GS : Gleason Score

La nécessité d'un traitement adjuvant immédiat en opposition à un traitement au moment de la récidive biologique ou clinique est également très débattue. Les discussions sur la nécessité et la nature d'un traitement adjuvant ne sont pas tranchées à l'heure actuelle. L'étude prospective de Messing et al. montre une amélioration significative de la survie globale (76% vs 54%), spécifique (87% vs 59%) à 10 ans, chez les patients ayant reçu une hormonothérapie adjuvante immédiate par rapport à une hormonothérapie débutée au moment de la récidive biologique (24). A l'inverse, l'étude de Wong et al. ne montre pas de différence significative concernant la survie globale entre les patients ayant eu une hormonothérapie immédiate et ceux ayant eu une hormonothérapie différée à la récidive biologique (HR=0,97 ; 95% IC, 0,71-1,27) (41). L'étude française, en cours, GETUG AFU 20 apportera des éléments supplémentaires pour y répondre.

De la même façon, l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi. Le travail de J. Kaplan, (5,09 contre 3,77 décès pour 100 patients/an, p=0,153) comme celui de Rusthoven, (p=0,08) ne révèlent pas de bénéfice à la réalisation d'une radiothérapie adjuvante immédiate (32,42). A l'inverse, l'étude de Abdollah et al. met en évidence l'intérêt d'une radiothérapie associée à une hormonothérapie adjuvante immédiate après la chirurgie, avec une différence de survie spécifique significative à 5 ans, respectivement 96,5% contre 82,1%, p=0,02 (25). Il en est de même dans l'étude de Briganti et al., concernant la survie spécifique et globale à 10 ans respectivement de 86% et 74% pour les patients ayant eu une radio hormonothérapie, contre 70% et 55% pour ceux ayant eu qu'une hormonothérapie, p=0,004 (43). Il est intéressant de remarquer dans le travail d'Abdollah et al. qu'une partie seulement des patients va tirer un bénéfice de cette radiothérapie adjuvante immédiate. Ce sont ceux

qui ont des facteurs prédictifs péjoratifs de récidive, comme la présence de marges chirurgicales positives ou la présence de 3 ou plus ganglions métastatiques dans le curage. Cela peut laisser penser qu'il existe un niveau de risque de récidives chez ces patients et que la nécessité et la nature de ce traitement seraient fonction du risque.

Il faut être vigilant dans la comparaison des études car les valeurs pathologiques de PSA ainsi que les valeurs définissant une récidive biologique peuvent varier d'un centre à un autre. Cette même valeur a évolué au cours du temps, avec l'amélioration de la sensibilité des automates (Dorin et al. prennent un PSA>0,3ng/ml entre 1988-1994, puis >0,05ng/ml entre 1995-2005, et >0,03ng/ml de 2006-2014) (28). De plus, l'analyse anatomopathologique peut être différente d'une étude à l'autre. Ces biais de confusion doivent entrainer des comparaisons prudentes.

# V. Conclusion

Nos résultats montrent que la survie sans récidive biologique avec un recul minimum de 5 ans est satisfaisante car plus de la moitié n'a pas récidivé. Elle est encore de 40% à 10 ans. Pour ce qui est de la survie spécifique et survie globale, elle est de 93% et 82% à 10 ans. Cela renforce l'idée que la chirurgie d'exérèse est un traitement permettant une bonne survie à long terme chez les patients ayant une maladie oligo métastatique.

Notre étude a permis également de montrer qu'il existait des facteurs prédictifs péjoratifs indépendants de récidive biologique à long terme. Les marges chirurgicales positives et le dépassement capsulaire ganglionnaire sont des facteurs favorisant la récidive biologique à 5 ans.

Ce travail met encore en évidence que la prise en charge post chirurgicale n'est pas un élément influençant la survie à long terme. Il existe plusieurs modalités de traitements adjuvants ou de rattrapages qui sont, dans notre étude, équivalents.

# VI. Bibliographie

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 / 2015 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. 2015 [cité 1 mai 2017].

2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 15 mars 2012;366(11):981-90.

3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 13 2016;375(15):1415-24.

4. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU: Cancer de la prostate. Prog En Urol. 2016;27:S95–S143.

5. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph-Node Staging in Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer: Comparison with Clinical Staging Nomograms. Eur Urol. août 2008;54(2):392-401.

6. Cantiello F, Gangemi V, Cascini GL, Calabria F, Moschini M, Ferro M, et al. Diagnostic Accuracy of (64)Cu-PSMA PET/CT for Primary Lymph Node Staging of Intermediate to High Risk Prostate Cancer: Our Preliminary Experience. Urology. 21 avr 2017;

7. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. nov 2016;27 Suppl 1:S95-143.

8. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol. juin 2014;65(6):1058-66.

9. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol. mars 2015;193(3):832-8.

10. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. JAMA Oncol. mars 2016;2(3):348-57.

11. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol. févr 2009;55(2):261-70.

12. Xylinas E, Misraï V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Bitker M-O, et al. [Oncologic and functional outcomes after radical prostatectomy in T3 prostate cancer]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. mai 2009;19(5):285-90.

13. Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. National Comprehensive Cancer Network practice guidelines 2011: Need for more accurate recommendations for pelvic lymph node dissection in prostate cancer. J Urol. août 2012;188(2):423-8.

14. Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. Urology. mai 1989;33(5 Suppl):27-36.

15. Peneau M. Principes de la lymphadenectomie dans le cancer de la prostate. Prog En Urol. 2005;

16. Barth PJ, Gerharz EW, Ramaswamy A, Riedmiller H. The influence of lymph node counts on the detection of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. Pathol Res Pract. 1999;195(9):633-6.

17. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. janv 2011;24(1):39-47.

18. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. nov 2010;20 Suppl 4:S217-251.

19. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. nov 2004;172(5 Pt 1):1840-4.

20. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol. févr 2015;67(2):212-9.

21. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. J Urol. févr 2007;177(2):526-529; discussion 529-530.

22. Verhagen PCMS, Schröder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. Eur Urol. août 2010;58(2):261-9.

23. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. J Urol. avr 1999;161(4):1223-1227; discussion 1227-1228.

24. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. juin 2006;7(6):472-9.

25. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2014;32(35):3939-47.

26. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.

27. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol. janv 2014;65(1):20-5.

28. Dorin RP, Lieskovsky G, Fairey AS, Cai J, Daneshmand S. Outcomes after radical prostatectomy for patients with clinical stages T1-T2 prostate cancer with pathologically positive lymph nodes in the prostate-specific antigen era. Urol Oncol. nov 2013;31(8):1441-7.

29. Hövels AM, Heesakkers R a. M, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. avr 2008;63(4):387-95.

30. Pierorazio PM, Gorin MA, Ross AE, Feng Z, Trock BJ, Schaeffer EM, et al. Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30-year experience. The Prostate. nov 2013;73(15):1673-80.

31. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer. 1 janv 2001;91(1):66-73.

32. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 avr 2014;88(5):1064-73.

33. Lilleby W, Narrang A, Tafjord G, Vlatkovic L, Russnes KM, Stensvold A, et al. Favorable outcomes in locally advanced and node positive prostate cancer patients treated with combined pelvic IMRT and androgen deprivation therapy. Radiat Oncol Lond Engl. 17 nov 2015;10:232.

34. Muck A, Langesberg C, Mugler M, Rahnenführer J, Wullich B, Schafhauser W. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. Urol Int. 2015;94(3):296-306.

35. Moschini M, Sharma V, Zattoni F, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, et al. Risk Stratification of pN+ Prostate Cancer after Radical Prostatectomy from a Large Single Institutional Series with Long-Term Followup. J Urol. juin 2016;195(6):1773-8.

36. Passoni NM, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection. Urol Oncol. janv 2014;32(1):29.e21-28.

37. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive

prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol. sept 2007;178(3 Pt 1):864-870; discussion 870-871.

38. Wright JL, Izard JP, Lin DW. Surgical management of prostate cancer. Hematol Oncol Clin North Am. déc 2013;27(6):1111-1135, vii.

39. Lodde M, Lacombe L, Naselli A, Puppo P, Mian M, Fradet Y. Long-term PSA-free survival and castration-free survival with delayed antiandrogen therapy in patients with one versus two or more positive nodes at prostatectomy. World J Urol. avr 2013;31(2):293-7.

40. von Bodman C, Godoy G, Chade DC, Cronin A, Tafe LJ, Fine SW, et al. Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. J Urol. juill 2010;184(1):143-8.

41. Wong Y-N, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2009;27(1):100-5.

42. Kaplan JR, Kowalczyk KJ, Borza T, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, et al. Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy. BJU Int. juin 2013;111(8):1208-14.

43. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol. mai 2011;59(5):832-40.

# Liste des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Tableau 2 : Caractéristiques oncologiques pré opératoire

Tableau 3 : Caractéristiques chirurgicales de la population

Tableau 4 : Caractéristiques oncologiques prostatique

Tableau 5 : Caractéristiques oncologiques du curage ganglionnaire.

Tableau 6 : Traitements adjuvants de la population

Tableau 7 : Comparaison des facteurs prédictifs pré opératoire.

# Liste des figures :

Figure 1 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate

Figure 2 : Comparaison du nombre de ganglion retiré selon la voie d'abord chirurgicale.

Figure 3 : Courbe de survie globale et spécifique selon Kaplan Meier. Survie globale en bleue, survie spécifique en rouge.

Figure 4 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier.

Figure 5 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction des traitements adjuvants.

Figure 6 : Courbe de survie sans récidive biologique à 5 ans, selon Kaplan Meier, en fonction de la voie d'abord chirurgicale

Figure 7 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier, en fonction de l'existence de marges chirurgicales.

Figure 8 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction d'une tumeur intra ou extra prostatique.

Figure 9 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction du volume tumoral inférieur ou supérieur à 50% de la glande.

Figure 10 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier, en fonction du score de Gleason définitif.

Figure 11 : Courbe de Kaplan Meier, survie sans récidive biologique en fonction du dépassement capsulaire ganglionnaire.

Figure 12 : Courbe de Kaplan Meier, survie sans récidive biologique selon qu'il y existe moins de 2 ganglions positifs ou, 2 ou plus ganglions positifs.

Figure 13 : Courbe de survie sans récidive biologique selon Kaplan Meier en fonction du taux <30% ou >30% de ganglions envahit.

NOM : DE VERGIE PRENOM : STEPHANE

**Titre de Thèse :**

**RESULTATS ONCOLOGIQUES A LONG TERME DES PATIENTS AYANT UN CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE GANGLIONNAIRE TRAITE INITIALEMENT PAR CHIRURGIE**


RESUME

**Introduction :** Etude évaluant les résultats carcinologiques à long terme après prostatectomie radicale avec un curage ganglionnaire positif chez des patients ayant un cancer de prostate initialement localisé.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective étudiant la survie de tous les patients ayant un cancer de prostate, localisé d'après le bilan pré opératoire, traité par prostatectomie radicale avec découverte de ganglions positifs sur le curage entre 2005 et 2010, avec une survie moyenne de 88,6 mois. Des facteurs prédictifs cliniques, biologiques et anatomo pathologiques, péjoratifs ont également été analysés.

**Résultats :** La survie sans récidive biologique, la survie globale et la survie spécifique sont respectivement de 56%, 93% et 93% à 5 ans et de 40%, 82% et 93% à 10 ans. L'existence de marges chirurgicales et le dépassement capsulaire ganglionnaire sont des facteurs prédictifs péjoratifs indépendants sur la survie sans récidive biologique à 5 ans.

**Conclusion :** La survie sans récidive biologique avec un recul minimum de 5 ans est satisfaisante car plus de la moitié n'a pas récidivé et elle est encore de 40% à 10 ans. Pour ce qui est de la survie spécifique et survie globale, elle est de 93% et 82% à 10 ans. Cela renforce l'idée que la chirurgie d'exérèse est un traitement permettant une bonne survie à long terme chez les patients ayant une maladie oligo métastatique.



**MOTS-CLES : Résultats oncologiques, Cancer de prostate, métastases ganglionnaires, prostatectomie radicale.**