



A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR
MOULAY HASSAN FARIH
Professeur et chef du service d'Urologie
Au CHU Hassan II de Fès

Avec toute ma reconnaissance, je vous prie d'agréer, cher maître, l'expression de mon immense gratitude pour le temps, l'attention, l'intérêt que vous avez bien voulu m'accorder. J'ai toujours admiré en vous votre grande modestie et votre savoir qui n'ont d'égale que votre haute compétence. Votre simplicité, votre expertise, et vos qualités humaines font que vous serez toujours un exemple pour moi. C'est avec un incommensurable respect que je vous remercie pour votre bienveillance, votre indulgence et votre générosité.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR
MOHAMMED JAMAL EL FASSI
Professeur Agrégé d'Urologie Au CHU Hassan II de Fès

*Vous nous avez toujours fascinés par l'aisance de votre enseignement
et votre professionnalisme. Votre sens des responsabilités et votre
amour du travail bien fait font de vous un chef admirer et respecter.
Veillez trouver ici cher maitre, notre gratitude et nos respectueux
hommages.*

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR

JALAL EDDINE EL AMMARI

Professeur Agrégé d'Urologie Au CHU Hassan II de Fès

Vous êtes un enseignant et urologue admiré de tous. Votre amour pour la recherche fait de vous un parfait exemple. Votre patience et votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués Nous espérons être à la hauteur de vos attentes.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MOHAMMED FADL TAZI

Professeur agrégé d'urologie Au CHU Hassan II de Fès

C'est pour nous un honneur de vous avoir comme maitre et membre du jury. Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect. Merci pour cet encadrement, Veuillez trouver ici cher maitre, notre profonde gratitude et nos respectueux hommages

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR
MELLAS SOUFIANE
Professeur agrégé d'anatomie et urologue attaché au
service
D'urologie Au CHU Hassan II de Fès

Permettez-moi de vous réitérer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour votre disponibilité et votre dévouement à notre formation. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

J'espère être à la hauteur de vos attentes.

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL MAJOR
ABBAR MOHAMMED
Professeur d'urologie Médecin chef de l'HMMI-Meknès

Plus qu'un maitre, vous êtes pour nous un père. Vous nous avez pris sous votre aile durant ces années de formation. Vous êtes toujours en quête d'excellences. Votre sens des responsabilités et votre amour du travail bien fait font de vous un chef admirer et respecter. Merci de m'avoir transmis les bases de notre métier. Nous espérons être dignement vous représentez. Trouvez ici cher maitre, les marques de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance infinie.

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL

AMEUR AHMED

Professeur et chef de pole Uro-néphro de l'HMMMV-

RABAT

Recevez ce travail en témoignage de mon respect profond. Nous ne pourrions jamais oublier que vous nous avez initiés à la chirurgie urologique, votre patience et votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Je suis reconnaissant pour votre apprentissage. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et profond respect.

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL
ALAMI MOHAMMED
Professeur et chef du Service d'Urologie de l'HMIMV-
RABAT

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance. Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MONSIEUR LE MEDECIN LT-COLONEL
AMMANI ABDELGHANI
Professeur et chef du Service d'Urologie de l'HMMI-
Mekhnès

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A MONSIEUR LE MEDECIN LT-COLONEL
JANANE ABDELATIF
Professeur d'urologie a HMIMV-RABAT

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail; nous vous en sommes profondément reconnaissants. Vous nous avez inspiré le sujet de ce mémoire, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension. Flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée. Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner background. The word "SOMMAIRE" is written in a large, elegant, brown serif font in the center. The bottom right corner of the frame is adorned with intricate, swirling, metallic-looking patterns in shades of red, white, and black.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
MATERIELS ET METHODES	16
RESULTATS	19
DISCUSSION	25
1. Concept de la Surveillance Active (SA).....	26
2. Intérêt de la SA : [1-9].....	27
3. Critères de sélection	30
3.1. Une surveillance active pour qui ?	30
3.2. Critères d'inclusion : Variabilité [10-15]	31
3.3. Insuffisance des critères d'inclusion : [16-20].....	32
4. Critères d'inclusion à ajouter :.....	34
4.1. Critères biopsiques [21-23].....	34
4.2. Rapport PSA libre/total [24].	35
4.3. Le gène PCA3 et le gène TMPRSS2 : ERG Fusion [25-31]	36
4.4. Justification de la combinaison de PCA3 et de TMPRSS2: ERG [32,34].	38
4.5. IRM [35-39]	39
4.6. IRM fonctionnelle [40-41].....	40
5. Critères de sortie de la surveillance active :	41
5.1. Le PSA [42-43]	41
5.2. Les biopsies itératives	41
5.3. Le temps de doublement du PSA [44-45].	42
6. Quel est le moment propice pour renoncer à la S.A et instaurer un traitement actif? [46,49].....	43
7. Comparaison de nos résultats aux études occidentales : [50-62].	45
CONCLUSION	47
RESUMES	49
REFERENCES	52



INTRODUCTION

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white interior. The word "INTRODUCTION" is written in a large, elegant, brown cursive font across the center. The bottom right corner of the frame is adorned with intricate, swirling, multi-colored patterns in shades of red, white, and black.

La recherche active du cancer de la prostate (CaP) dans une population d'hommes asymptomatiques, amène à découvrir une proportion significative de cancers indolents ne compromettant pas la survie.

Nombreuses avancées de la carcinogénèse ont eu le mérite de bannir Le schéma monolithique de l'histoire naturelle du CaP de bas risque. Il n'y a pas un bas risque, mais des bas risques différents dans leur évolution.

La surveillance active (SA) consiste à reporter le traitement curatif chez des sujets ayant un CaP localisé, à très faible risque de progression et une espérance de vie supérieure à 10 ans.

En raison du risque d'erreur diagnostique (CaP considéré à tort comme indolent) et celui de la progression potentielle au cours des années, en particulier chez un sujet jeune, l'expectative bascule au traitement actif dès que les indicateurs de surveillance suggèrent une prolifération en cours.

Le protocole doit être compris «éclairé-accepté» par le patient: un contrat partagé thérapeute-malade.

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques anatomopathologiques et histopronostiques des pièces de prostatectomies, réalisées chez des malades qui étaient éligibles à la surveillance active et qui avaient refusé cette option.

L'enjeu est de dégager le bénéfice-risque des deux alternatives; à la lumière des données de la littérature.



Nous avons revu rétrospectivement les dossiers de tous les patients opérés, au service d'Urologie de l'Hôpital militaire Med V (L'H.M.I.M.V) consécutivement par quatre chirurgiens entre 2002 et 2014.

Nous avons retenu pour l'analyse, les patients qui avaient une tumeur remplissant tous les critères suivants : Stade clinique T1c-T2a, PSA \leq 10 ng/ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6 sans composante de grade 4 ou 5, nombre de carottes envahies inférieur à 2, moins de 30 % de tissu malin par biopsie positive, et une densité du PSA \leq 0,15 ng/ml par centimètre cube (). La vélocité du PSA n'a pas été retenue dans les critères d'inclusion car les malades étaient souvent référés et ce critère ne semble plus apparaître dans les études récentes sur la SA. (Tableau 1)

Tableau 1 : critères d'inclusion dans la SA selon l'EAU 2012 à 2016

Stade clinique T1c-2a
PSA \leq 10 ng/ml
Gleason \leq 6 sans composante de grade 4 ou 5
< 2 carottes biopsiques envahies
< 30% de tissu malin par biopsie positive
Densité du PSA \leq 0,15 ng/ml par centimètre cube

Les biopsies de prostate comportaient dans 80 % des cas au moins 12 biopsies réalisées selon la technique décrite dans les recommandations du CCAFU. Elles ont toutes été relues par le même pathologiste ayant lu les pièces de prostatectomie.

Avant l'intervention, les patients ont eu une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne dans leur bilan d'extension. Ces IRM ont toutes été réalisées selon la technique disponible au moment de la prostatectomie, mais comportaient toutes une séquence T2 permettant d'évaluer la taille et l'extension extracapsulaire de la prostate.

Toutes ces IRM ont été relues par un radiologue référent en uroradiologie. Chez les patients inclus dans cette étude, l'IRM ne montrait pas de suspicion d'effraction extracapsulaire.

La prostatectomie radicale a été réalisée par voie rétropubienne dans tous les cas, avec un curage ilio-obturateur bilatéral premier.

Les pièces opératoires de prostatectomie radicale ont été lues par un seul pathologiste, selon la technique de Stanford. Une comparaison entre les données biopsiques et les données anatomopathologiques des pièces opératoires a ensuite été réalisée.



546 patients ont été opérés entre 2002 et 2014, dont 50 remplissaient les critères d'inclusion dans ce travail rétrospectif. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des malades

Âge	63 ans (49-76)
PSA préopératoire	6.95 ng/ml (3.9-10)
Densité du PSA	0.11 (0.07-0.15)
Stade clinique (%)	T1c: 92 (46 patients) T2a : 8 (4 patients)
Gleason biopsique (%)	5(2+3) : 12 (6 patients) 6(3+3) : 88 (44 patients)
% de carottes envahies	6.24 (4.16-8.33)
% de tissu malin par biopsie positive	17.5 (5-30)

La répartition des malades selon l'âge était comme suit (Fig. 1):

- 49 à 60 ans : 31 cas
- 61 à 70 ans : 12 cas
- 70 à 76 ans : 7 cas

Le PSA préopératoire moyen était de 6.95 (3.9-10) et la densité moyenne du PSA de 0,11ng/ml par centimètre cube (0,07-0,15).

Le Gleason préopératoire était de 3+3 chez 88 % des patients, 2+3 chez 12 % (Fig. 2). Le stade clinique était T1c chez 92 % des patients et T2a chez 8 % (Fig. 4). Le nombre de carottes réalisées par patient était en moyenne de 18 (12-24). En moyenne, il y avait 15,9 % de carottes envahies et le tissu malin représentait 17.5 % (5-40) du tissu des biopsies positives.

Le délai moyen entre le diagnostic et la prostatectomie était de 46 jours (39–52). Sur l’histologie de la pièce anatomopathologique, 30,7 % des tumeurs étaient classées pT2a, 7,69 % pT2b, 34,20 % pT2c, 23,07 % pT3a et 4,26 % p T3b (Fig. 5).

Les patients classés pT3a avaient dans huit cas une infiltration focale et dans trois cas une atteinte étendue. L’atteinte capsulaire était située dans cinq cas à l’apex, dans quatre cas à la partie moyenne et dans deux cas à la base.

Le score de Gleason anatomopathologique était de 3+3 chez 59,23 % des patients, 3+4 chez 30,76% et 4+3 chez 10,01 %. (Fig. 3).

Cette constatation de Gleason anatomopathologique majoré par rapport au Gleason biopsique, est comparable aux chiffres retrouvés dans la littérature. Aucune pièce opératoire n’avait de composante 5 majoritaire. Au total, 15,38 % des patients avaient des marges chirurgicales positives (tous ayant une tumeur pT3a, à chaque fois avec un envahissement focal : quatre à l’apex et trois en postéro-latéral).

Après un suivi de 3 à 15 ans : Nous avons eu 7,19% de récurrence biochimique guérie après traitement adjuvant à base de radio-hormonothérapie (fig. 6).

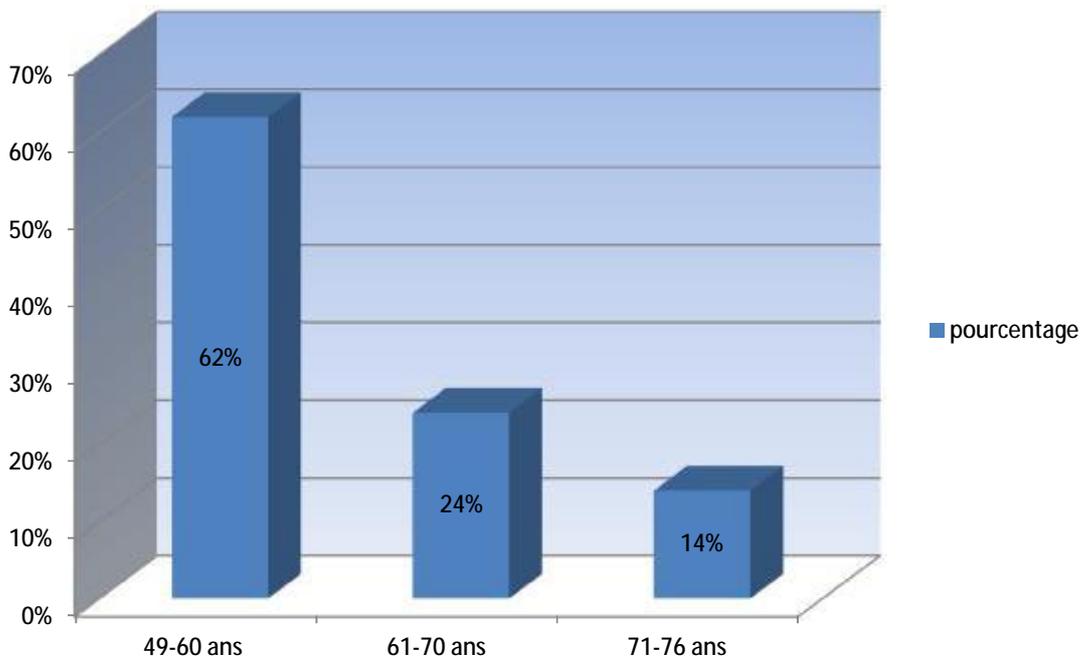


Fig1 : Répartition selon l’âge des malades éligibles à la surveillance active

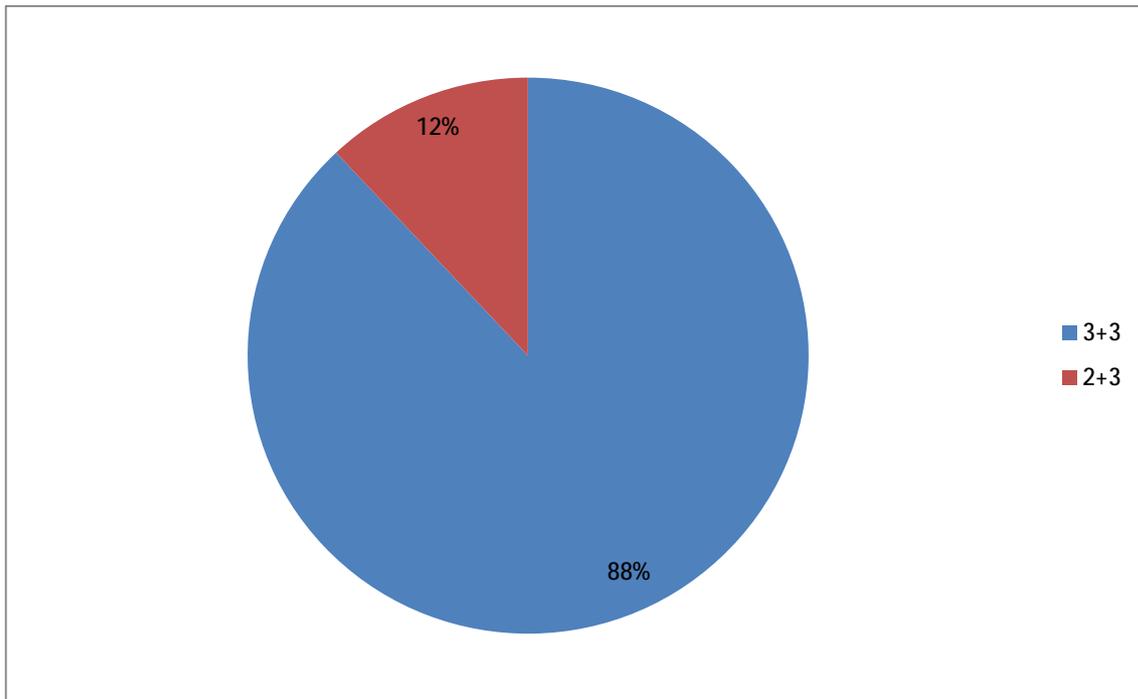


Fig2 : Gleason biopsique en préopératoire

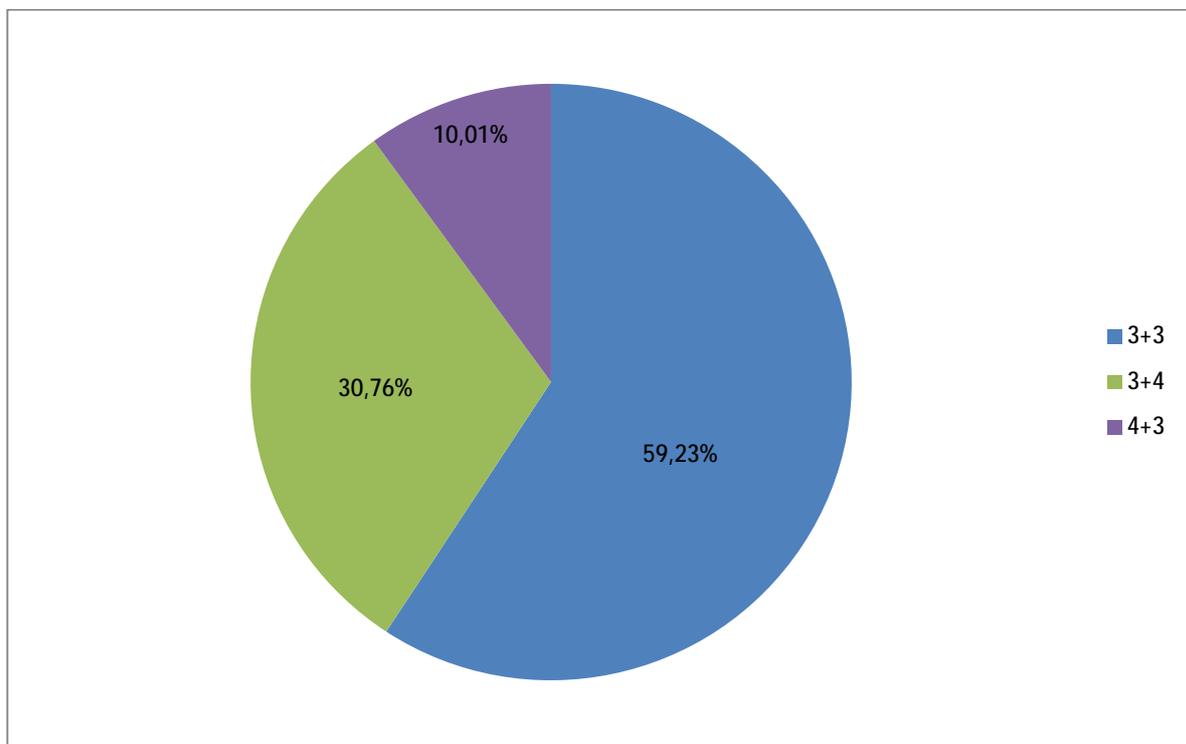


Fig 3 : Gleason Anatomopathologique post-opératoire

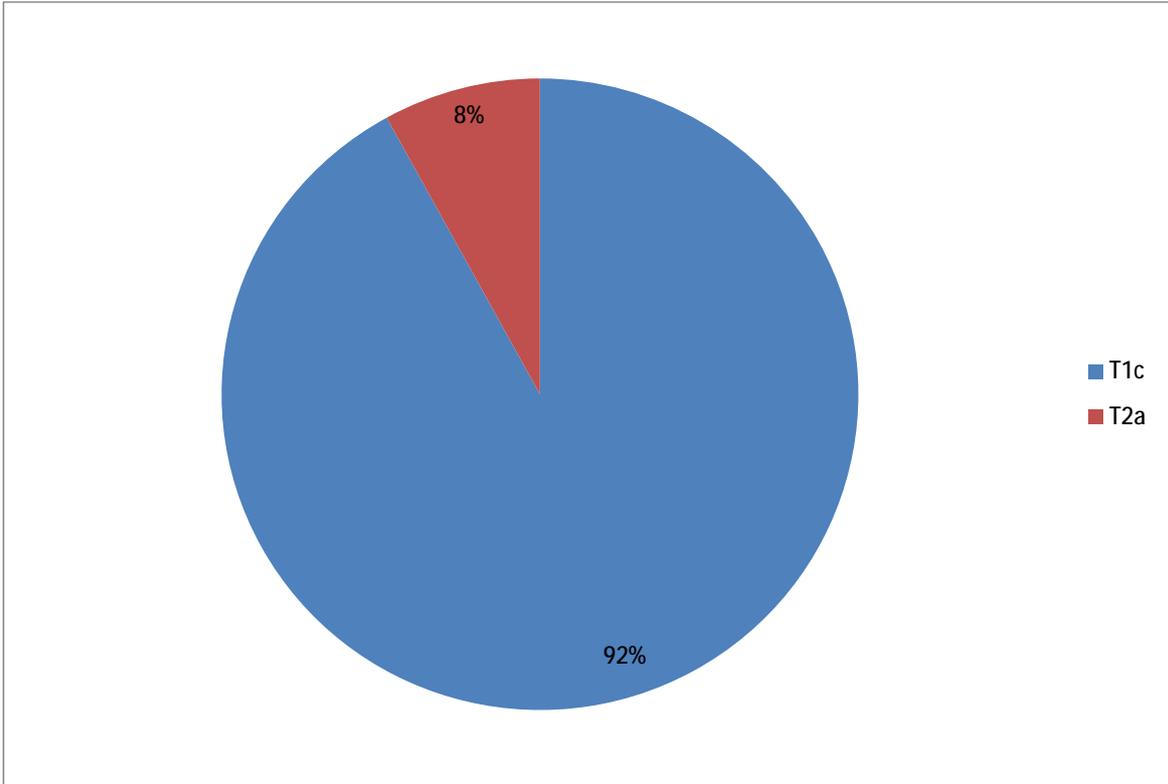


Fig4 : TNM en préopératoire

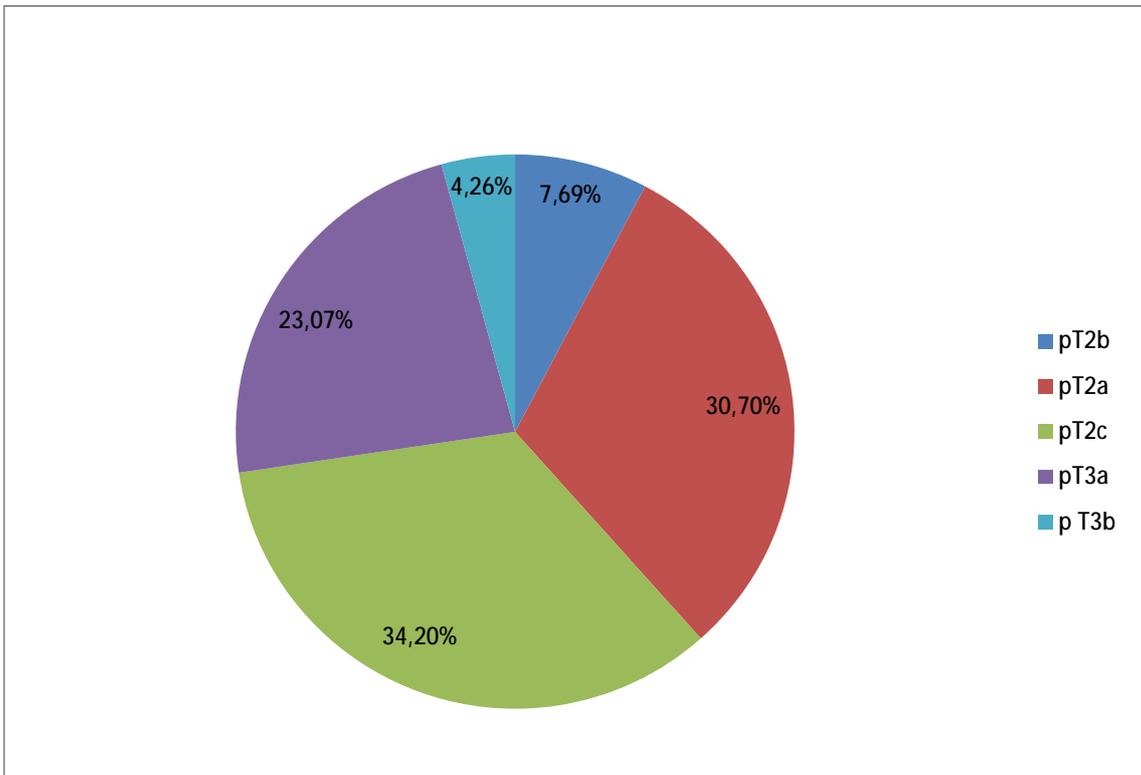


Fig 5 : TNM en post-opératoire

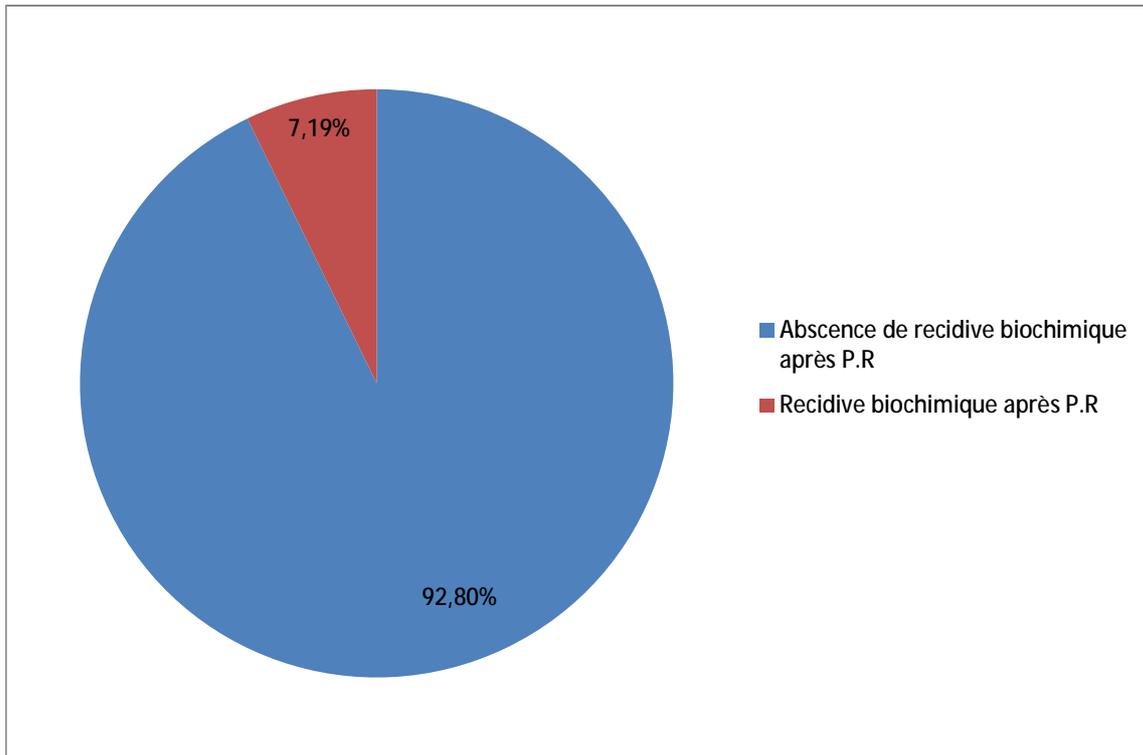


Fig 6 : Récidive biochimique après Prostatectomie radicale



DISCUSSION

A travers une littérature exhaustive, de 2004 à 2016, et via les données de notre étude ;

Nous allons essayer d'élucider toutes les notions confuses concernant la Surveillance Active (SA) et la chirurgie de ces cancers supposés indolents :

1. Concept de la Surveillance Active (SA)

La surveillance active (SA) est une option thérapeutique du cancer de la prostate (CaP) de plus en plus utilisée ces dernières années. Le principe de la SA consiste à ne pas traiter immédiatement un CaP nouvellement diagnostiqué, à condition que le patient en soit demandeur et que sa tumeur soit cliniquement localisée et à faible risque de progression. Le patient est alors soumis à une surveillance régulière, clinique, biologique et histologique par biopsies prostatiques. Un traitement curatif classique du cancer (prostatectomie totale, curiethérapie interstitielle ou radiothérapie externe) est proposé en cas de progression tumorale ou si le patient le demande. L'objectif est donc de différer (voire d'éviter) le traitement et les complications qui lui sont liées.

La SA reste donc une option thérapeutique curative, contrairement au watchful waiting ou abstention-surveillance qui consiste à instaurer une hormonothérapie en cas de progression du cancer chez des patients ne relevant pas d'une prise en charge curative (espérance de vie inférieure à dix ans).

Aujourd'hui, la SA est controversée et ne fait pas partie des recommandations thérapeutiques du CaP localisé. Quelques études longitudinales de patients inclus dans des protocoles de SA semblent montrer sa faisabilité. Cependant, aucune étude randomisée n'a comparé avec un suivi suffisant un groupe de patients surveillés à un autre groupe de patients traités d'emblée. Les indications de la SA, le suivi des patients, le moment optimal où proposer le traitement, et le bénéfice sur la qualité de vie restent donc à clarifier.

2. Intérêt de la SA : [1-9]

Nombreuses avancées de la carcinogénèse ont eu le mérite de bannir Le schéma monolithique de l'histoire naturelle du CaP de bas risque. Il n'y a pas un bas risque, mais des bas risque différents dans leur évolution.

La SA retrouve son intérêt justement dans le fait de différencier les CaP de bas risque à haut risque de progression (qui seront orientés directement vers un traitement actif) des CaP de bas risque à faible risque de progression (qui seront inclus dans le protocole de SA et resteront sous surveillance pour détecter ceux parmi eux, qui changeront d'évolution pour devenir des CaP à haut risque de progression).

Certaines études anatomo-pathologiques et cliniques suggèrent qu'il existe des formes latentes de CaP, également appelées indolentes ou non significatives. Ces formes ne seraient pas évolutives, c'est-à-dire qu'elles seraient associées à un risque minime de progression clinique de la maladie et de décès.

La définition du CaP latent repose essentiellement sur des critères anatomo-pathologiques, mais elle n'est pas unanime. Certaines définitions reposent sur des critères biopsiques, d'autres sur l'analyse de la pièce de prostatectomie totale. Il existe plusieurs définitions à partir des biopsies, dont les plus couramment utilisées sont : moins de 2 biopsies envahies, sans grade 4 ou 5 et moins de 30 % d'envahissement par biopsie; un foyer unique de cancer inférieur ou égal à 1mm ou inférieur à 5 % du volume des biopsies prostatiques [1].

Dans notre étude, nous n'avons retenu pour l'analyse que les patients qui avaient une tumeur remplissant les critères suivants : Score de Gleason inférieur ou égal à 6 sans composante de grade 4 ou 5, moins de deux carottes biopsiques envahies, moins de 30 % de tissu malin par biopsie positive.

Après analyse de la pièce de prostatectomie, la définition habituelle est la

suivante : volume tumoral inférieur ou égal à 0,5ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6 et tumeur localisée à la glande prostatique (pT2). L'utilisation de nomogrammes ne permet pas, aujourd'hui, de prédire un CaP latent avec une probabilité suffisante [2].

Récemment, une étude canadienne a mis en évidence, en utilisant cette dernière définition, que les patients opérés ayant un CaP latent (volume tumoral $\leq 0,5$ ml, score de Gleason ≤ 6), avaient un taux de survie sans récurrence à dix ans de 100 % quand ils sont opérés, contre seulement 89 % pour les autres patients non opérés [3]. Il est donc logique de déduire qu'une certaine proportion de ces patients a eu une progression tumorale en l'absence de traitement.

L'étude suédoise SPCG-4 rapportée par Bill-Axelsson, randomisant 695 patients entre prostatectomie totale et abstention-surveillance, a montré une mortalité par cancer de 9,5 % versus 18,9 % à 12 ans. Parmi les patients opérés, seuls ceux de plus de 65 ans au diagnostic clinique avaient un bénéfice en terme de survie, alors même qu'il s'agissait de cancers cliniques et patents (80 % cT2, PSA médian de la série à 13ng/ml) et non pas issus du dépistage [4].

Les travaux épidémiologiques d'Albertsen et al. ont montré que la probabilité de décès spécifique à 20 ans en l'absence de traitement curatif était très faible (entre 9 et 30 %) pour les CaP bien différenciés indolents après 65ans [5-6].

Ces études suggèrent que la mortalité globale dépend de l'espérance de vie du patient plus qu'elle ne dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic ou du fait qu'il a reçu un traitement ou pas. Il est donc logique de penser que la SA est bénéfique chez le septuagénaire et non bénéfique chez le quinquagénaire.

Le dépistage ou diagnostic précoce du CaP par le PSA engendre une augmentation de son incidence et une proportion croissante de tumeurs localisées à faible risque de progression [7]. Ainsi, le groupe des tumeurs à faible risque

représente actuellement environ 40 % des cancers de la prostate nouvellement diagnostiqués.

L'étude PCPT a mis en évidence que 21 % des hommes biopsiés avec un PSA inférieur à 4ng/ml, avaient un CaP, dont 50 % d'entre eux avec des microfoyers.

Un effet collatéral du dépistage du CaP est donc le diagnostic (et souvent le traitement) de patients qui ne seraient pas morts de ce cancer, que l'on peut donc considérer comme « sur-traités » avec les éventuelles conséquences urinaires, sexuelles et psychologiques pouvant retentir sur la qualité de vie (études PCPT, SEER).

L'intérêt de la surveillance active revêt toute son importance justement pour cette catégorie de cancers.

Une étude française récente a montré que la mortalité liée au CaP a baissé significativement entre 1988 et 2003 grâce à la banalisation du PSA et des biopsies [8]. Dans cette étude, le nombre de décès par CaP en 2003 était de 9448 sur un total de 88 126 décès par cancer chez l'homme (soit 10,7 %). Une autre étude récente a confirmé ces données en rapportant une diminution de 18,5 % par an de la mortalité liée au CaP [9].

En 2006, le taux de survie globale à cinq ans, d'un patient atteint d'un CaP, était estimé à 79 % [9].

Cette baisse de la mortalité liée au CaP, est liée probablement en partie aux progrès thérapeutiques, mais elle s'explique surtout par une détection plus précoce du CaP.

3. Critères de sélection

3.1. Une surveillance active pour qui ?

L'objectif principal de la SA est d'éviter ou de retarder un traitement local et ses éventuels effets secondaires à des patients dont le cancer sera peu ou pas évolutif. Cela nécessite donc une sélection et une surveillance rigoureuse des patients.

Elle pourrait se baser sur les données CaPSURE, et appliquer les critères d'Epstein modifiés (PSA inférieur à 10ng/ml, T1c ou T2a, densité du PSA inférieure à 0,15, moins d'un tiers de biopsies positives, absence de grade 4 ou 5).

La S.A doit être présentée au malade de façon claire, intègre et loyale, avec les autres options validées de traitement immédiat.

Il est primordial que le Protocole de SA soit compris « éclairé et accepté » par le patient (un contrat partagé thérapeute-malade) car la bonne compréhension de la stratégie et son acceptation sont le garant d'une bonne adhésion à un suivi long et contraignant, et une gestion optimale de ce protocole anxiogène.

3.2. Critères d'inclusion : Variabilité [10–15]

La variabilité des critères d'inclusion utilisés pour la SA entre les différentes équipes montre bien que cette option n'est pas validée, et qu'elle demeure en cours d'évaluation ([Tableau 3](#)).

	Dall'Era et al. (2008) [10]	Roemeling et al. (2007) [11]	Hardie et al. (2005) [12]	Klotz (2005) [13]	Choo et al. (2002) [14]	D'Amico et Coleman (1996) [15]
Stade clinique	T 1-T2a	T1c	T1-T2	T1c-T2a	T1b-T2b	T1c-T2a
Gleason	≤ 6	≤ 7	≤ 7	Si > 72 ans : ≤ 7 (3 + 4) Si < 70 ans : ≤ 6	≤ 7	≤ 6
PSA	≤ 10	≤ 10	≤ 10	Si > 72 ans : ≤ 15 Si < 70 ans : ≤ 10	≤ 10	≤ 10

Dans notre étude; et pour l'E.A.U, l'A.U.A et l'A.F.U :

Les critères d'inclusion étaient comme suit:

Tableau 3 : Variabilité des critères d'inclusion de la SA

Stade clinique T1c-2a
PSA ≤ 10 ng/ml
Gleason ≤ 6 sans composante de grade 4 ou 5
< 2 carottes biopsiques envahies
< 30 % de tissu malin par biopsie positive
Densité du PSA ≤ 0,15 ng/ml par centimètre cube

3.3. Insuffisance des critères d'inclusion : [16-20].

Les critères de sélection au diagnostic combinent les données du toucher rectal, du PSA et des biopsies prostatiques. Ils ne sont pas suffisants au moment du diagnostic pour différencier les cancers non évolutifs de ceux qui nécessitent une prise en charge thérapeutique.

C'est la surveillance stricte de ces critères dans le temps qui le permettra. Un suivi rapproché, avec des mesures en série du PSA et des biopsies répétées, réduit le risque de sous-échantillonnage et permet l'identification de progression vers une maladie à risque plus élevé, ce qui permet un traitement dans la «fenêtre de curabilité» pour la guérison [16].

Les critères du groupe à faible risque de progression après traitement de D'Amico sont habituellement retenus (PSA < 10ng/ml, score de Gleason < 7, T1c ou T2a au toucher rectal). Pour les patients de plus de 72 ans, Klotz a étendu la sélection jusqu'à un PSA à 15ng/ml [17].

Dans la série de Catalonna, l'utilisation de ces critères sur une série de 2345 patients conduit à 39,4 % de facteurs histologiques défavorables sur la pièce de prostatectomie (extension extracapsulaire, atteinte de vésicules séminales, ganglionnaire ou score de Gleason supérieur à 6).

Plusieurs critères d'inclusion des patients dans les protocoles de SA ont été décrits; Cependant, le risque de manquer le cancer de prostate reste imminent [18].

Albert El Hajj et al. ont lancé une recherche prospective, observationnelle : Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) pour valider la gestion du cancer de la prostate avec la SA [19] :

Les derniers résultats de cette étude ont montré que les biopsies répétées à une médiane de 1 an, ont conduit à la reclassification du cancer de la prostate chez 21,5%

des patients. Le nombre initial de biopsies positives et une densité de PSA plus élevée (PSAD), ont été trouvés comme principaux prédicteurs de reclassification [20]

Les critères d'Epstein ne sont pas parfaits et disclassifient 30 à 40 % des patients, présentant des caractéristiques pathologiques défavorables, dans leur spécimen RP. Ce risque se situe entre 16% et 42% dans des séries sélectionnées de Scardino et Stamey.

Dans notre étude, sur la pièce anatomopathologique, 69,22 % se sont révélées des tumeurs dépassant le stade présumé (T2a) :

- pT2b : 7,69 %
- pT2c : 34.20 %
- pT3a : 23,07 %
- p T3b : 4,26 %

Ces études suggèrent que les critères d'inclusion à la SA sous-estiment la progression d'un pourcentage important de cancers de la prostate, d'où l'intérêt de rajouter des critères supplémentaires dans l'avenir.

4. Critères d'inclusion à ajouter :

Des facteurs pronostiques supplémentaires dans le cadre de la SA, sont déjà utilisés, même si leur évaluation reste incomplète. Leur rôle exact pour repérer la vraie tumeur indolente reste à définir, mais leur intégration validée dans un futur proche dans l'algorithme décisionnel d'une SA, est très vraisemblable.

4.1. Critères biopsiques [21-23]

Notamment variables selon les études :

- une carotte positive unique, (comprenant moins de 3mm de cancer pour certains auteurs) ;
- moins de deux carottes positives ;
- moins de 20 % des carottes positives ;
- moins de 30% de chaque carotte envahie.

(Dans notre étude, le critère biopsique était < 2 carottes biopsiques envahies et < 30 % de tissu malin par biopsie positive)

L'établissement de ces critères demeure rétrospectif, basé sur les pièces de prostatectomie ou, parfois, sur des protocoles ne comportant que six à douze carottes biopsiques.

Si la spécificité de ces critères, (fondés principalement sur la proportion du tissu tumoral sur les carottes et le score de Gleason) est supérieure à 95 % dans la quasi-totalité des séries, la sensibilité reste médiocre < 30%.

Appliqués sur des séries rétrospectives de prostatectomies totales, ils ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du grade de Gleason et du stade anatomopathologique.

Ainsi Griffin et al. rapportent 25 % de stades pT3 ou des scores de Gleason supérieurs à 6 dans 20 à 45 % des cas [21]. De même, Zelefsky, appliquant les critères du JHU ou d'UCSF, retrouve 20 à 27 % de sous-évaluation du grade de Gleason et 6 à 8 % du stade. Des critères supplémentaires deviennent logiquement nécessaires. [22]

La longueur tumorale totale : sur une série rétrospective de prostatectomies totales, la longueur tumorale totale inférieure à 3mm, en plus des critères habituels de SA (2 biopsies positives max, PSA < 10ng/ml) permet d'éliminer le risque de passer à côté de tumeurs pT3, retrouvées dans 15 à 20 % des séries ne prenant pas en compte ce critère [23].

4.2. Rapport PSA libre/total [24].

Sur une série prospective de 326 patients de risque faible ou intermédiaire, Van As et al. ont montré que le risque de traitement différé à trois ans, était nul pour les patients ayant un rapport PSA libre/total supérieur à 18 %, associé à un PSA total inférieur à 6,4ng/ml (résultats médians de la série) [24].

Sur 326 patients de risque faible ou intermédiaire sans grade 4 majoritaire et un nombre de biopsies positives inférieur à 30 %, le rapport PSA L/T était un facteur prédictif de traitement, avec une valeur seuil inférieure à 18 % [24].

4.3. Le gène PCA3 et le gène TMPRSS2 : ERG Fusion [25–31]

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de biomarqueurs ont été proposés pour le diagnostic du PCa, mais très peu d'entre eux ont passé le processus de validation et atteint la pratique clinique [25]

L'histoire de la Sarcosine met parfaitement en évidence les pièges dans le domaine: après avoir été considérée comme le biomarqueur le plus prometteur, elle a été presque abandonnée parce que la communauté scientifique n'a pas pu reproduire les premiers résultats [26].

Depuis, des étapes de validation pour le développement de nouveaux biomarqueurs ont été proposées [27, 28]. La comparaison de l'expression tissulaire dans le cancer et dans le tissu normal, est l'une des étapes obligatoires.

Aujourd'hui, le gène PCA3 et le gène TMPRSS2: ERG Fusion sont les biomarqueurs les plus prometteurs [29]. Leurs niveaux d'expression dans les tissus étaient décrits anecdotiquement dans les PCa, et dans une certaine mesure infime et faible, dans les échantillons de BPH ou de NIP (néoplasie intra-épithéliale de la prostate).

Le PCA3 est corrélé au volume tumoral et récemment Ward et al. ont montré qu'il était un facteur prédictif de cancer non significatif, indépendant du score de Gleason, du nombre de biopsies positives et de la densité du PSA. Associé à ces facteurs, il améliorerait la sélection de patients porteurs d'un cancer pouvant relever d'une SA [30,31]. Au-dessous d'un seuil de 25 %, 90% des malades sont bons à la SA. Au-dessous d'un seuil de 35%, 78 % des malades sont bons à la SA.

Robert G et Jannink S. ont réalisé une étude dont le but est de quantifier simultanément les niveaux d'expression de PCA3 et TMPRSS2:ERG dans un panneau d'échantillons d'HBP, de néoplasie intra-épithéliale de la prostate (NIP) et de CaP, pour fournir une base rationnelle pour la compréhension des résultats faux positifs et des résultats faux négatifs des tests urinaires. [63]

Ils ont inclus 48 BPH, 32 NIP et 48 PCa. Les niveaux d'expression PCA3 ont augmenté progressivement de BPH à NIP (3 fois) et enfin à PCa (30 fois). Il y en avait un échantillon faux positif et sept échantillons faux négatifs. La fusion du gène TMPRSS2: ERG a été observée dans 6,3% des HBP, 15,6% des NIP et 80% des échantillons de PCa. L'utilisation de TMPRSS2: ERG dans les cas négatifs de PCA3, a permis le diagnostic de quatre des sept faux négatifs et a ajouté un faux-positif.

4.4. Justification de la combinaison de PCA3 et de TMPRSS2: ERG [32,34].

Ces résultats confirment que le PCA3 est un meilleur candidat, pour un test diagnostique de première ligne, que le TMPRSS2: ERG Génétique. Dans les échantillons de tissus, il avait une sensibilité plus élevée (85,4%) et une bonne spécificité (98,7%). Le test urinaire PCA3 a également une sensibilité élevée qui peut atteindre jusqu'à 89% [32,33].

Au contraire, 50% des échantillons de tissus cancéreux n'exprimaient aucune TMPRSS2: ERG et donc la sensibilité de l'analyse urinaire sera limitée à 50%. Cependant, la spécificité du test TMPRSS2: ERG est de valeur supplémentaire et la combinaison de PCA3 Et TMPRSS2: ERG avait une meilleure précision diagnostique. Dans le cas d'un test PCA3 négatif, la combinaison atteignait son plus haut rendement, et a diagnostiqué 67% des échantillons de PCA3 faussement négatifs.

Même en utilisant une combinaison de PCA3 et TMPRSS2: ERG, trois des échantillons de HG (10,7%) n'ont pas été diagnostiqués. D'autres biomarqueurs, qui pourraient améliorer la sensibilité de l'analyse dans le groupe HG, sont encore nécessaires dans l'avenir de la biologie moléculaire.

L'efficacité de la combinaison de PCA3 et TMPRSS2: ERG dans les échantillons d'urine a récemment été évaluée par Salami et al. [34].

Les auteurs ont étudié l'efficacité de différentes combinaisons de marqueurs dans la prédiction des résultats des biopsies prostatiques.

Au niveau du tissu prostatique, les résultats ont confirmé que la combinaison des deux marqueurs pourrait conduire à une plus grande sensibilité. L'étape suivante consisterait à étudier l'expression des biomarqueurs, dans les échantillons d'urine prélevés des patients subissant une chirurgie de la prostate pour PCa et pour BPH. En effet, le rapport anatomopathologique de l'échantillon chirurgical permet une meilleure classification des patients que les biopsies prostatiques, et la comparaison entre deux groupes homogènes, permet une meilleure estimation des résultats positifs et des valeurs prédictives négatives de la combinaison.

4.5. IRM [35-39]

Une autre question est celle du rôle éventuel de l'IRM dans la sélection des patients. Il est logique de penser que la SA ne peut être proposée que si l'IRM ne montre pas d'effraction extracapsulaire. Or, l'IRM n'est pas considérée aujourd'hui comme un des critères pour envisager cette option. Il existe peu d'études utilisant l'IRM comme critère de sélection pour la SA. Cabrera et al. [35] ont récemment analysé une série de patients sélectionnés pour la SA, et se sont demandés si le fait que la tumeur soit visible ou non en IRM avec spectroscopie, était un facteur pronostique. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la visibilité de la tumeur sur l'IRM et les risques de progression tumorale.

Récemment, l'équipe de De Souza [36] a montré qu'il existait des différences flagrantes entre les tumeurs de faible risque de D'Amico et Coleman, et les tumeurs de risque intermédiaire ou élevé, en IRM de diffusion.

Plusieurs études [37, 38,39] sur l'évaluation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique, dans le bilan pré-thérapeutique ont montré des résultats similaires. À savoir que les hommes inclus en SA avec une IRM non suspecte, avaient une faible probabilité de lésion cancéreuse étendue ou agressive, et cela avec une forte spécificité et une bonne valeur prédictive négative. Son coût et son accessibilité restent encore un problème cependant.

4.6. IRM fonctionnelle [40–41].

Le coefficient de diffusion en IRM fonctionnelle permettrait de différencier les faibles risques des risques intermédiaires ou élevés [40]. De façon prospective, chez 86 patients en SA pour un adénocarcinome à risque faible ou intermédiaire selon les critères de Klotz, l'étude du coefficient de diffusion est corrélée à la longueur du tissu tumoral, au nombre de biopsies positives, au rapport PSA libre/total ainsi que le risque d'une histologie défavorable sur les biopsies itératives et le délai pour un traitement curatif [41]. Les progrès constants des principes biophysiques de l'IRM devraient permettre d'améliorer cette évaluation.

5. Critères de sortie de la surveillance active :

Ils sont encore assez empiriques et devront être précisés par les études prospectives en cours.

5.1. Le PSA [42-43]

Il est contrôlé, le plus souvent, tous les trois mois les deux premières années, puis tous les six mois. L'évolution du PSA pour des patients avec un CaP de score de Gleason inférieur ou égal à 6, montre que 25 % d'entre eux ont une vélocité supérieure à 2ng/ml/an, et que 7 % vont décéder du cancer. [\[42\]](#). Ces patients constituent un groupe à risque numériquement faible, mais qui justifie une surveillance initiale rigoureuse du PSA. Pour Klotz, le caractère agressif d'une tumeur peut être déterminé sur les deux premières années de la SA avec 8 à 9 dosages du PSA (tous les trois mois), couplés à deux séries de biopsies itératives [\[43\]](#).

5.2. Les biopsies itératives

Même si l'acceptation initiale des rebiopsies est un critère d'inclusion, la compliance demeure un écueil. Dans l'étude PRIAS, ce taux à un an est de 86 %. Un protocole biopsique initial à dix biopsies, paraît un minimum pour proposer une SA à un patient. Enfin, l'impact des rebiopsies itératives sur la qualité de la dissection des tissus lors de la prostatectomie totale, si elle est réalisée en cas de progression tumorale, reste à préciser.

5.3. Le temps de doublement du PSA [44–45].

Le temps nécessaire pour doubler la valeur du PSA (TDPSA) avant traitement curatif, est proposé comme élément de surveillance. Le temps de doublement du PSA utilisé par le groupe de Klotz inférieur à 3 ans, doit inciter à un traitement actif. Les praticiens scandinaves utilisent un seuil de 4 ans.

Klotz a montré qu'un temps de doublement inférieur à deux ans, était associé à des cancers plus agressifs et sur 240 patients traités par prostatectomie totale pour cette indication, 58 % étaient supérieurs à pT2 sur la pièce opératoire, et 8 % étaient pN1 [44]. D'autres études ont également montré une relation entre un temps de doublement court et un pronostic défavorable. [45].

6. Quel est le moment propice pour renoncer à la S.A et instaurer un traitement actif? [46,49].

Un foyer indolent, à un moment donné, peut évoluer dans le temps : accélération, poussée, croissance, dynamisme des voies de signalisation jusque-là passive : autant de processus transformant la maladie en une entité agressive et létale « en absence d'un traitement immédiat ».

- Les Critères de traitement actif sont : Soit la demande du patient, ou l'apparition d'un critère d'exclusion de la S.A

Le traitement différé de 2 à 3 ans n'a jamais eu d'impact négatif sur les caractéristiques anatomopathologiques des pièces opératoires, par comparaison avec une série appariée de patients opérés immédiatement et ayant les mêmes critères initiaux. [Guidelines EAU : 2008-2015].

En revanche, une légère hausse des taux de 4+ 3 sur la pièce, des PT3a et PT3b, des N+ et des récives du PSA après P.R, a été constatée chez les malades opérés entre 3 et 8 ans de S.A [Guidelines EAU 2014]

Les résultats d'une étude prospective sur la surveillance active des cancers de la prostate localisés, ont été analysés afin d'identifier les facteurs, au moment du diagnostic, qui prédisent le traitement radical ultérieur.

La surveillance active consiste à une surveillance étroite, avec traitement radical au moment d'apparition de stigmates de progression biochimique ou histologique.

Cependant, la surveillance active comporte deux limites: Premièrement, environ 40% des hommes se lançant dans une surveillance active, procèdent à un traitement radical différé [46,49]. Et on ignore actuellement si ce délai affecte négativement l'efficacité du traitement. Deuxièmement, vivre avec un cancer de la prostate non traité, et ne pas savoir si un traitement sera nécessaire, peut imposer une limitation

psychologique. Pour ces deux raisons, il serait idéal d'avoir des marqueurs de progression du cancer de la prostate, disponibles au moment du diagnostic et du traitement. Les patients à un risque élevé de progression de la maladie, pourraient alors bénéficier d'un traitement radical immédiat, plutôt que différé, alors que ceux qui sont vraiment à faible risque de progression de la maladie, pourraient être observés avec plus de confiance.

Catalonna et al ont rapporté les résultats de Surveillance active chez 2990 patients à risque faible et intermédiaire. Avec un suivi médian de 12 ans, 26 % des patients étaient encore sous surveillance, et 74 % avaient eu une intervention, y compris 12 % qui ont choisi d'avoir un traitement, sans répondre à aucun des critères de la progression de la maladie.

7. Comparaison de nos résultats aux études occidentales : [50-62].

Dans notre expérience, 30 % des patients répondant aux critères de la SA et opérés d'emblée, avaient une extension extracapsulaire et 12 % avaient des marges chirurgicales positives. Ces résultats ont été obtenus en utilisant les critères les plus stricts reconnus de SA, et en réalisant, de plus, une IRM préopératoire à tous les patients inclus. Ce résultat suggère que les critères classiquement utilisés pour la SA, manquent de fiabilité pour définir les cancers à faible risque. En effet, le stade pathologique pT3 représente un des critères du cancer à haut risque de récurrence et de progression après traitement local. Les différentes études considèrent que le risque de récurrence biochimique à dix ans des tumeurs pT3a est de l'ordre de 50 %.

D'autres travaux corroborent les résultats que nous avons obtenus [50-62].

Dans ces études, 18,5 à 29 % des patients répondant aux critères de la SA, avaient une atteinte extracapsulaire et 2,9 à 8,2 % avaient une extension aux vésicules séminales. Récemment, Chun et al. [60] ont étudié les pièces de prostatectomie radicale de 2095 patients, qui avaient seulement une biopsie positive sur 12 et un Gleason 3+3. Les auteurs rapportaient 28 % de tumeurs pT3a, 34 % de Gleason 7 (3+4 et 4+3 confondus) et 11% de Gleason 8.

Selon l'essai TORONTO, Memorise et PCRP, au moment de la biopsie :

- 60% de ces malades ont de vrais Kc indolents,
- 40% ont au moment de la biopsie des KC agressifs avec des données biopsiques faussement rassurantes.
- Les 60 % vrais indolents vont évoluer de la manière arithmétique suivante:
 - 20% vont modifier leur comportement histo-biologique avant 3 ans, et vont ainsi nécessiter un TRT actif.
 - Moins de 20% avant 8 ans vont subir le même sort.
 - En revanche, après la 8ème année, dans toutes les ethnies et les essais

publiés (phylogénèse des races), 18 à 20 % vont rester toujours sous S.A, épargnés de TRT actif.

Dans notre étude, nous avons constaté que malheureusement, la concordance entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce est mauvaise : le risque de sous- stadification (volume tumoral et Gleason) est de 27 à 42%.

Si la spécificité de ces critères, (fondés sur la proportion du tissu tumoral sur la carotte et le score de Gleason) est > 75 %, la sensibilité reste médiocre (<33%).

Ces études suggèrent que la SA pourrait induire un risque carcinologique, compte tenu du pourcentage significatif de patients ayant déjà, lors du diagnostic, un cancer à haut risque.

Les données comparatives dont nous disposons ont des biais méthodologiques importants. L'étude scandinave publiée en 2009 par Bill-Axelsson et al. a montré un bénéfice du traitement immédiat en termes de survie [\[61\]](#).

Cette étude randomisée a comparé un groupe de patients ayant une prostatectomie radicale d'emblée et un autre groupe de patients initialement surveillés. Cependant, cette étude a inclus des cancers qui ne correspondent pas aux critères actuels de la surveillance, puisque beaucoup, étaient localement avancés ou de grade élevé. Par ailleurs, il ne s'agissait pas de SA car les patients surveillés recevaient une hormonothérapie en cas de progression. Il s'agissait donc d'un traitement différé (aussi appelé watchful waiting), qui est une option palliative et non curative. L'étude de Wong et al. a comparé, avec un suivi moyen de 12 ans, le traitement d'emblée (radiothérapie ou prostatectomie radicale) au traitement conservateur (SA ou watchful waiting) [\[62\]](#).

Dans cette étude, la survie spécifique et la survie globale étaient significativement supérieures dans le groupe traité d'emblée d'environ plus de 19 % et 12 % respectivement.



CONCLUSION

Le cancer indolent est une réalité, mais sa prévalence et son incidence sont peu fréquentes, comparé à son homonyme évolutif et patent.

Le challenge de l'urologue et des chercheurs de la science fondamentale (Biophysique, biologie moléculaire), est de développer des tests diagnostiques avec une exactitude pertinente, permettant de réduire ou d'annuler le risque de faux positifs et de faux négatifs :

- Ø Le premier enjeu est, bien entendu, de sélectionner d'emblée le faux cancer indolent pour pouvoir le traiter à l'intérieur de la fenêtre de curabilité, optimisant ainsi le résultat thérapeutique et la survie.
- Ø Le deuxième but est de repérer le vrai indolent (carcinologiquement statique ou dynamique) via des tests radio-biologiques permettant à l'avenir, de repérer précocement, sans retard diagnostique, un changement du génotype, du phénotype et une éventuelle bascule vers la prolifération et l'agressivité.



Résumé

Titre : résultats de la prostatectomie radicale chez les patients éligibles à la surveillance active

Auteur : Abdessamad EL BAHRI

Mots clés : cancer de prostate, prostatectomie radicale, surveillance active

Nous relatons une étude rétrospective au sein du service d'urologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 13 ans allant de 2002 à 2014, portant sur 50 cas de prostatectomie radicale remplissant les critères d'inclusion suivants : Stade clinique T1c-2a, PSA ≤ 10 ng/ml, Score de Gleason biopsique ≤ 6 sans composante de grade 4 ou 5, < 2 carottes biopsiques envahies, $< 30\%$ de tissu tumoral par biopsie positive, Densité du PSA $\leq 0,15$ ng/ml/cm³.

L'âge moyen des patients inclus était de 63 ans. Le PSA mesuré en préopératoire était de 6,65 en moyenne. Le stade clinique était T1c chez 92 % des patients et T2a chez 8 %. Le Gleason préopératoire était de 3+3 chez 88 % des patients, 2+3 chez 12 % . Le nombre de carottes prélevées par biopsie en moyenne était de 18. En moyenne, il y avait 15,9 % des carottes envahies et le tissu malin représentait 17.5 % du tissu des biopsies positives. Sur la pièce anatomopathologique, 30,7 % des tumeurs étaient classées pT2a, 7,69 % pT2b, 34.20 % pT2c et 23,07 % pT3a et 4,26 % pT3b .Le Gleason anatomopathologique était de 3+3 chez 59,23 % des patients et de 3+4 chez 30,76% et 4+3 chez 10,01 %. 15,38 % des patients avaient des marges chirurgicales positives.

Il s'est révélé que 61.53 % des patients répondant aux critères de SA avaient en réalité un stade pathologique pT2c ou plus et que dans 40.77 % des cas un score de Gleason pathologique de 7(3+4) a été retrouvé.

Abstract

Title: Anatomopathological findings of radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance.

Author: Abdessamad EL BAHRI

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, active surveillance

We report a retrospective study in the urology department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V in Rabat over a period of 13 years from 2002 to 2014, involving 50 cases of radical prostatectomy fulfilling the following inclusion criteria : clinical stage T1c-2a, PSA ≤ 10 ng /ml, biopsy Gleason score ≤ 6 , < 2 biopsy cores invaded, $< 30\%$ positive tumor tissue by biopsy, PSA density of $\leq 0,15$ ng /ml/cm³.

The average age of patients included was 63 years. The PSA measured preoperatively was 6,65 on average. In 92 % of patients, the tumor was initially neither palpable nor visible on imaging (cT1c stage), in 8 %, there were a stage cT2a. A biopsy, preoperative Gleason score was (2+3) and (3 +3) in 12 %, and 88 % of case, respectively. The number of cores per biopsy was 18 on average. The average number of invaded cores was 15,9 % . The tumor tissue was on average 17.5 % on the positive biopsies. Histological study of the surgical specimen showed that 30,7 % of CaP had a pT2a pathological stage, 7,69 % pT2b, 34.20 % pT2c, 23,07 % pT3a and 4,26 % pT3b. Pathological Gleason was 3+3 in 59,23 % , 3+4 in 30,76%, and 4+3 in 10.01% . 15,38 % of cases had positive surgical margins.

It proved that 61.53 % of men fulfilling the AS criteria had actually a pathological stage T2c or more and that 40.77 % of cases had pathological Gleason score of 7(3+4)



REFERENCES

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner background. The word "REFERENCES" is written in a brown, cursive, serif font in the center. The bottom right corner of the frame is adorned with a complex, swirling, multi-colored decorative flourish.

- [1]. Suprita Krishna, Yunhua Fan, Stephanie Jarosek, Oluwakayode Adejoro, Karim Chamie, Badrinath Konety, Racial Disparities in Active Surveillance for Prostate Cancer .2016.3.
- [2]. Michael L. Chera , , Apoorv Dhir, Gregory B. Aufferberg, Susan Linsell, Yuqing Gao, Bradley Rosenberg, S. Mohammad Jafri, Laurence Klotz, David C. Miller, ‡, Khurshid R. Ghani, Steven J. Bernstein , James E. Montieb, Brian R. Lanef, Appropriateness Criteria for Active Surveillance of Prostate Cancer .The Journal of Urology.2017.197(1): 67-74.
- [3]. Matthias Meunier, , Rémi Eyraud, Cédric Sénéchal, Gilles Gourtaud, Virginie Roux, Cécilia Lanchon, Laurent Brureau,, Pascal Blanchet, Active Surveillance for Favorable-Risk Prostate Cancer in African Caribbean Men: Results of a Prospective Study.2016.4
- [4]. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Johansson J-E; for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:1144—54.
- [5]. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293:2095—101.
- [6]. [20] Lu-Yao GI, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Dipaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. JAMA 2009;302:1202—9.
- [7]. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum-specific prostate antigen measurement to detect prostate carcinoma. Cancer 2004;100:1397—405.

- [8]. Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France : mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer* 2007;94:7—13.
- [9]. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from the Associations of the French Cancer registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43:149—60.
- [10]. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664—70.
- [11]. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95: 956—60.
- [12]. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244—50.
- [13]. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664—9.
- [14]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165—9.
- [15]. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14(1):304—15.
- [16]. Matthew R, Cooperberg PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3669–76

[17]. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A.

Clinical results of long-term follow-up of a large active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126—31.

[18]. Maria Komisarenko, Narhari Timilshina, Patrick O. Richard, Shabbir M.H. Alibhai, Robert Hamilton, Girish Kulkarni, Alexandre Zlotta, Neil Fleshner, Antonio Finelli
Stricter Active Surveillance Criteria for Prostate Cancer do Not Result in Significantly Better Outcomes: A Comparison of Contemporary Protocols. *The Journal of Urology*. 2016. 196(6):1645–1650

[19]. Albert El Hajj, Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille, Yves Allory, Dimitri Vordos, Andras Haznek, Claude Clément Abbou et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU International* ;111 :1-1

[20]. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012; 61: 370–7

[21]. Griffin CR, Yu X, Loeb S, Desireddi VN, Han M, Graif T, et al.

Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urol* 2007;178:860—3.

[22]. Smaldone MC, Cowan JE, Carroll PR, Davies BJ. Eligibility for active surveillance and pathological outcomes for men undergoing radical prostatectomy in a large community based cohort. *J Urol* 2010;183:138—44.

[23]. Suardi N, Briganti A, Gallina A et al. Testing the most stringent criteria for selection of candidates for active surveillance in patients with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105: 1548–52

- [24]. Van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297—305.
- [25]. Allison H. Feibus , Oliver Sartor , Krishnarao Moparty , Kevin Chagin , Michael W. Kattan , Elisa Ledet , Justin Levy , Benjamin Lee, Raju Thomas, Jonathan L. Silberstein. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy .2016.5
- [26]. Schalken JA. Is urinary sarcosine useful to identify patients with significant prostate cancer? The trials and tribulations of biomarker development. *Eur Urol* 2010;58(1):19–20.
- [27]. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(14): 1054–1061.
- [28]. Ptolemy AS, Rifai N. What is a biomarker? Research investments and lack of clinical integration necessitate a review of biomarker terminology and validation schema. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010;242:6–14.
- [29]. Scott A. Tomlins, John R. Day, Robert J. Lonigro, Daniel H. Hovelson, Javed Siddiqui, . Priya Kunju, Rodney L. Dunn, Sarah Meyer, Petrea Hodge, Jack Groskopf, John T. Wei . Arul M. Chinnaiyan
Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment.2015.4
- [30]. Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille, Does PCA3 Really Help Urologists?.2015.3
- [31]. Massimo Lazzeri, Giorgio Guazzoni, Francesco Montorsi, Total and Free PSA, PCA3, PSA Density and Velocity. *Prostate Cancer (Second Edition)*. Science and Clinical Practice. 2016,83–90

- [32]. Zahra Rafiei Fallahabadi, Mohammad Reza Noori Dalooi, Reza Mahdian , Farhkondeh Behjatid, Mohamad Ali Shokrgozar, Maryam Abolhasani, Mojgan Asgari, Hossein Shahrokh. Frequency of PTEN alterations, TMPRSS2-ERG fusion and their association in prostate cancer. 2016.2
- [33]. Allison H. Feibus, Oliver Sartor, Krishnarao Moparty, Kevin Chagin, Michael W. Kattan, Elisa Ledet, Justin Levy, Benjamin Lee, Raju Thomas, Jonathan L. Silberstein. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy .2016.5
- [34]. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, Bueti G, Siddiqui J, Tomlins SA, Wei JT, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Sanda MG. Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011; May 19 [Epub ahead of print].
- [35]. Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, Lu Y, Zhao S, Shinohara K, et al. Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology* 2008;247:444—50.
- [36]. DeSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fischr C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774—82.
- [37]. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology* 2013;268(1):144—52.
- [38]. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW, EpsteinJI, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013;111(7):1037—45.

- [39]. Suardi N, Gallina A, Capitanio U et al. Age-adjusted validation of the most stringent criteria for active surveillance in low-risk prostate cancer patients. *Cancer* 2012; 118: 973–80
- [40]. DeSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774–82.
- [41]. Van As NJ, De Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localized prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol* 2009;56:981–7.
- [42]. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351: 125–35.
- [43]. Barocas DA, Cowan JE, Smith Jr JA, Carroll PR. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for active surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* 2008;180:1330–4. (repetee,,)
- [44]. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:16–21.
- [45]. Van den Bergh RC, Vasarainen H, Van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre prostate cancer research international active surveillance study. *BJU Int* 2010;105:956–62.
- [46]. Van den Bergh RCM, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52:1560–3.

- [47]. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT):
- [48]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165–9.
- [49]. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:355—7.
- [50]. Hima Bindu Musunuru, Toshihiro Yamamoto, Laurence Klotz, Gabriella Ghanem, Alexandre Mamedov, Peraka Sethukavalan, Vibhuti Jethava, Suneil Jain, Liying Zhang, Danny Vesprini, Andrew Loblaw. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience .2016.3
- [51]. Suardi N, Capitanio U, Chun FK, Graefen M, Perrotte P, Schlomm T, et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. An analysis of pathologic features. *Cancer* 2008;113:2068—72.
- [52]. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95: 956—60.
- [53]. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76: 689–92
- [54]. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology* 2010; 75: 414–8
- [55]. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244—50.

- [56]. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 1628–34
- [57]. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664—9.
- [58]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165—9.
- [59]. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14(1):304—15.
- [60]. Chun FK, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ahyai S, Graefen M, et al. Assessment of pathological prostate cancer characteristics in men with favorable biopsy features on predominantly sextant biopsy. *Eur Urol* 2008:(consulté le 15 mai 2008).
- [61]. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977—84.
- [62]. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006;296:2683—93.
- [63]. Robert G1, Jannink S, Smit F, Aalders T, Hessels D, Cremers R, Mulders PF, Schalken JA. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. 2012.5