

Mémoire de Maîtrise en médecine N° 4389

Rôle de l'IRM multiparamétrique dans la surveillance active des cancers localisés de la prostate

(Role of multiparametric MRI in active surveillance for localized
prostate cancer)

Etudiant

Gfeller Raphaël

Tuteur

Prof. Jichlinski Patrice
Service d'urologie, CHUV

Co-tuteur

Dr Valerio Massimo, PD & MER
Service d'urologie, CHUV

Expert

Prof. Meuwly Jean-Yves
Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

Lausanne, 15 janvier 2018

ABSTRACT

Introduction : Le cancer de la prostate figure comme la tumeur la plus fréquente chez l'homme dans les pays occidentaux. Avec l'intensification du dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA et par le toucher rectal, une hausse des cancers à faible risque de malignité a été observée. Pour ces cancers qui ont peu de chance d'évoluer vers une maladie agressive, la stratégie curative s'est orientée au fil des années vers la surveillance active, qui est une option thérapeutique largement validée par de grandes études. L'itinéraire clinique s'est enrichi ces dernières années d'un outil dont le rôle a de plus en plus d'importance : l'IRM multiparamétrique. Grâce à une méthode de fusion d'images, les biopsies de la prostate peuvent désormais être ciblées sur des lésions suspectes, permettant ainsi d'augmenter les chances de prélever des zones potentiellement atteintes par le cancer et de diminuer le nombre de biopsies. Le rôle de l'IRM multiparamétrique n'est cependant pas encore clairement défini, son utilisation permettrait notamment d'améliorer les critères d'inclusion dans les protocoles de surveillance active ainsi que de détecter précocement une progression de la maladie afin d'optimiser la classification dans différents groupes à risque.

Objectifs du travail de mémoire : Evaluer l'impact de l'IRM multiparamétrique dans la pratique du centre de la prostate du CHUV ainsi que son utilité dans la surveillance active pour les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate.

Méthode : Sélection et analyse de tous les patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale au CHUV entre septembre 2007 et juillet 2016. Sélection et analyse des patients inclus dans un protocole de surveillance active d'une étude prospective du CHUV débutée en 2012 et toujours en cours.

Résultats : Au total, 278 prostatectomies ont été analysées, la proportion de patients ayant une maladie à faible risque selon la classification de d'Amico est passée de 50% en 2007 à 8% en 2015. Concernant la surveillance active, 61 patients ont été inclus dans le protocole, 7 ont été écartés car n'ayant pas bénéficié d'IRM multiparamétrique à leur entrée dans l'étude. Pour les 54 patients analysés, il a été démontré qu'il y a une corrélation significative entre positivité de l'IRM initiale et progression de la maladie pendant la surveillance ($p = 0.002$). Une corrélation significative entre positivité des IRM durant la surveillance active et progression sur les biopsies a également été constatée ($p = 0.000086$).

Conclusion : Ce travail confirme l'impact de l'IRM sur la baisse du taux de prostatectomies effectuées pour des cancers à bas risque et montre qu'elle joue un rôle de test de triage afin de sélectionner les patients qui devraient bénéficier d'un traitement actif. Ce travail a permis aussi de mettre en avant que l'IRM joue un rôle majeur dans la classification initiale des patients dans différents groupes à risque et dans le suivi en général pour détecter une progression de la maladie et reclassifier les patients.

Mots-clés : Cancer localisé de la prostate ; Surveillance active ; Prostatectomie radicale ; IRM multiparamétrique ; Biopsies ciblées

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
1. Epidémiologie.....	4
2. Diagnostic du cancer de la prostate	4
3. Stratégies thérapeutiques et leurs risques et bénéfiques	6
4. Définition de la surveillance active et de ses bénéfiques	7
5. Progrès récents de l'IRM et rôle dans la surveillance active	7
METHODE.....	9
Première partie.....	9
1. Population et design.....	9
2. Objectifs et méthodologie	10
3. Analyses statistiques	10
Deuxième partie	10
1. Population et design.....	10
2. Déroulement et interventions prévues	11
3. Objectifs et méthodologie	12
4. Analyses statistiques	13
RESULTATS	14
Première partie	14
Deuxième partie	16
DISCUSSION	21
REFERENCES	25

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

Le cancer de la prostate représente la tumeur la plus fréquente chez l'homme dans les pays occidentaux (1). Une augmentation de son incidence et de sa prévalence a été constatée ces vingt dernières années. Les dernières études épidémiologiques ont montré que le taux d'incidence standardisé du cancer de la prostate selon l'âge en Suisse est de 118.9 cas pour 100'000 personnes-années entre 2010 et 2014 (2). Sa prévalence à 10 ans a été évaluée à 1098 cas pour 100'000 personnes-années en 2014 (2). Cette augmentation s'explique en partie par le recours au dépistage du cancer de la prostate chez les hommes dès l'âge de 40-50 ans par le dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) et par le toucher rectal. Le diagnostic est posé dans la majorité des cas lors d'un dépistage opportuniste et non par la survenue d'une maladie cliniquement manifeste au niveau local ou à distance (fatigue, perte de poids, douleurs osseuses sur métastases).

Le taux de mortalité spécifique lié au cancer a légèrement diminué ces vingt dernières années, le taux de mortalité standardisé selon l'âge en Suisse se situait à 22,8 décès pour 100'000 personnes-années entre 2010 et 2014 (2), en comparaison, ce taux s'élevait à 39,9 décès pour 100'000 personnes-années entre 1990 et 1994 (2). Néanmoins, au vu de la prévalence élevée de ce cancer, il reste parmi les premières causes de mortalité par maladie tumorale chez les hommes en Suisse et dans les pays occidentaux.

2. Diagnostic du cancer de la prostate

Le dépistage du cancer de la prostate est effectué par un dosage du PSA et par un toucher rectal ; si l'un ou l'autre de ces tests se révèle anormal, des biopsies prostatiques écho-guidées (TRUS) sont discutées avec le patient, puis une stratégie curative lui est proposée (Figure 1). Une série de biopsies consiste à prélever en moyenne 12 carottes réparties dans la zone périphérique de la prostate. On divise la glande en trois parties sur un axe coronal : la base, la partie intermédiaire et l'apex. On effectue quatre biopsies dans la partie périphérique de chacune de ces zones (deux dans chaque lobe), le rationnel étant que cette zone de la prostate est celle qui est le plus à risque de dégénérer en maladie cancéreuse. A la lumière du caractère aléatoire de cette stratégie diagnostique, il existe un risque non négligeable de manquer certaines zones potentiellement atteintes par le cancer.

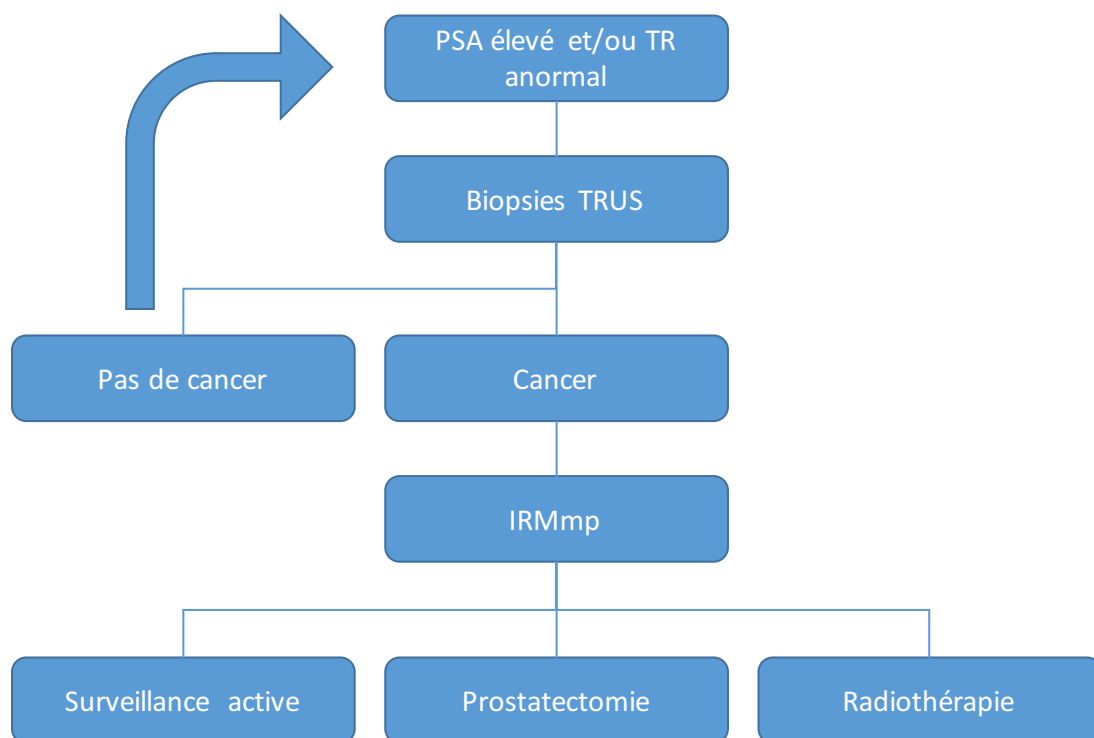


Figure 1 Démarche diagnostique du cancer de la prostate

L'anatomopathologiste va examiner les biopsies et rédigera un compte-rendu final incluant le grade histologique du cancer et des mesures visant à estimer le volume tumoral. Afin de déterminer le grade du cancer, on utilise le score de Gleason qui représente l'addition des deux grades les plus représentés sur les biopsies, le grade le moins agressif étant de 3 et le plus agressif de 5 ; le score peut ainsi aller de 6 (noté 3 + 3 = 6) à 10 (noté 5 + 5 = 10). Cette classification de Gleason a été récemment révisée par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP) qui a proposé une simplification de ce score à 5 groupes de grade pronostique (3) : le groupe 1 correspondant au score de Gleason 3 + 3 = 6 ; le groupe 2 au score de Gleason 3 + 4 = 7 ; le groupe 3 au score de Gleason 4 + 3 = 7 ; le groupe 4 au score de Gleason 4 + 4 = 8 ; le groupe 5 au score de Gleason ≥ 9 . Cette nouvelle classification semble concorder de manière précise avec le pronostic oncologique des patients et a l'avantage par rapport à l'ancienne d'être plus explicite et synthétique pour les patients et les cliniciens (4).

Concernant l'estimation du volume tumoral, on appréciera également le nombre de biopsies atteintes par le cancer, la proportion de l'atteinte tumorale de chaque biopsie ainsi que la longueur maximale d'atteinte sur les biopsies. En cas de présence de cancer, un bilan est ensuite effectué par IRM et scintigraphie osseuse afin d'établir l'extension locale et à distance dans le but de déterminer le stade TNM. La combinaison de ces paramètres permettra de classer le

patient en différents groupes à risque allant de faible à élevé – classification de D’Amico (5) (Tableau 1).

Risque selon d’Amico et al.	Critères
Faible	PSA < 10 ng/ml ET score de Gleason le plus élevé ≤ 6 ET stade clinique T1c ou T2a
Intermédiaire	PSA ≥ 10 ng/ml et < 20 ng/ml OU score de Gleason le plus élevé = 7 OU stade clinique T2b
Elevé	PSA ≥ 20 ng/ml OU score de Gleason le plus élevé ≥ 8 OU stade clinique T2c/T3

Tableau 1 Stratification du risque selon d’Amico et al. Abréviation : PSA : prostate-specific antigen

L’intensification du dépistage a provoqué une hausse des cancers à faible risque de malignité qui ont peu de chance d’évoluer vers une maladie agressive (6). Etant donné que le rapport thérapeutique – c’est-à-dire le rapport entre le bénéfice et le risque – pour le cancer de la prostate est faible, ceci souligne la question de la rationalité d’un tel dépistage (7). De plus, la stratégie diagnostique décrite ci-dessus n’est pas très précise, étant donné que les biopsies classiques sont aléatoires et indépendantes de la localisation du cancer qui reste inconnue ; pour toutes ces raisons, l’itinéraire clinique actuel du diagnostic du cancer de la prostate est encore largement débattu.

3. Stratégies thérapeutiques et leurs risques et bénéfices

Les options thérapeutiques à but curatif reconnues pour le cancer localisé de la prostate sont la surveillance active, la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe. La thérapie focale, une nouvelle stratégie thérapeutique consistant en l’ablation de la zone atteinte d’une maladie cliniquement significative avec préservation du reste de la glande est en cours d’évaluation.

Si les traitements radicaux par chirurgie ou radiothérapie permettent de guérir la majorité des patients atteints d’une maladie à risque faible et intermédiaire, leur impact sur la fonction urinaire, sexuelle et rectale est importante. Etant donné que la plupart de ces maladies ont une progression lente dans le temps, l’on peut se poser la question de savoir si la toxicité liée à un traitement dépasse l’utilité oncologique.

L’étude anglaise PROTECT (8), publiée en 2016, a encore une fois montré qu’un traitement immédiat n’est pas utile dans ce groupe de patients qui peuvent, pour une partie, bénéficier uniquement d’une observation. Cette étude randomisée réalisée entre 1999 et 2009 et comportant une cohorte de 82’429 patients a comparé la mortalité liée au cancer de la prostate selon le

type de traitement – à savoir surveillance active, prostatectomie radicale et radiothérapie et a démontré qu’il n’y avait pas de différence significative entre ces trois modalités. L’étude a cependant établi que le taux de progression de la maladie et du développement de métastases était plus bas avec la radiothérapie et la chirurgie qu’avec la surveillance active. A la lumière de ces constatations, la surveillance active est devenue une option reconnue dans la prise en charge des cancers de la prostate de forme localisée et de bas grade.

L’objectif de l’itinéraire clinique du cancer localisé de la prostate n’est donc pas purement un moyen de détecter la maladie mais également une façon d’identifier les patients qui nécessitent un traitement radical immédiat ou au contraire ceux dont la surveillance active est envisageable afin d’éviter le risque d’effets secondaires immédiats inhérents à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

4. Définition de la surveillance active et de ses bénéfices

La stratégie de la surveillance active repose sur le suivi régulier de divers paramètres reflétant l’évolution de la maladie et permet ainsi de ne traiter les patients qu’en cas de progression significative du cancer. Il n’existe pas encore de guidelines validées (9–13) quant aux critères d’éligibilité et aux moyens de suivi ; certaines équipes proposent des critères d’inclusion très stricts et d’autres des critères d’inclusion un peu plus souples, mais le principe reste plus ou moins identique dans tous les centres de traitement. Les paramètres d’entrée sont le toucher rectal, la valeur du PSA et les biopsies de la prostate ; le suivi se fait par les mêmes paramètres avec une fréquence qui varie entre 3 et 6 mois. Pour les patients présentant une maladie avec un faible risque de progression à moyen terme, de nombreuses études ont démontré que la surveillance active est une option thérapeutique valable (9,12,14–16).

Cependant, le risque de reclassification ou de progression de la maladie oncologique étudié dans des cohortes de patients inclus dans un protocole de surveillance active n’est pas négligeable et va jusqu’à 40-50% à 5 ans (17,18). Cette reclassification de la maladie n’est probablement pas due à une réelle progression mais probablement à une imprécision dans le diagnostic initial. Pour cette raison, bien que la surveillance active soit une option thérapeutique curative établie, il est nécessaire de développer une technique de diagnostic plus fiable.

5. Progrès récents de l’IRM et rôle dans la surveillance active

La procédure diagnostique habituelle du cancer de la prostate lors d’une anomalie d’un toucher rectal et/ou d’une élévation du taux de PSA sanguin consiste au recours à des biopsies écho-

guidées par ultrason transrectal (TRUS) afin de poser le diagnostic pathologique. Ces biopsies ont un risque non négligeable de manquer des tumeurs significatives situées en dehors des zones visées par les biopsies. En effet, il y a une erreur systématique et une erreur aléatoire liées à ces biopsies, certaines zones comme les zones antérieures et la zone apicale sont constamment manquées ; la technique aléatoire avec laquelle ces biopsies sont dirigées fait en sorte que la caractérisation des lésions est liée à la chance.

L'IRMmp s'est révélée être un outil plus important depuis ces dernières années ; auparavant, elle ne servait qu'à avoir une idée de l'extension locale de la tumeur uniquement si le risque d'extension loco-régionale était élevé. A présent, l'IRMmp joue un rôle accru dans la prise en charge globale du cancer de la prostate et dans la surveillance active ; les biopsies peuvent désormais être ciblées sur les zones suspectes grâce à une méthode de fusion d'images, augmentant ainsi les chances de prélever des zones potentiellement atteintes par des anomalies et diminuant le nombre de biopsies pratiquées. L'étude publiée en 2017 par Pinto et al. (19) a précisé le rôle de l'IRMmp en montrant qu'elle constituait un outil complémentaire pour identifier les patients avec un cancer à bas risque et permettait de repérer efficacement les éventuelles progressions de la maladie durant la surveillance active ; cependant, cette étude met aussi en évidence le manque de validations à large échelle quant au rôle précis de l'IRMmp.

De manière importante, l'IRMmp semble avoir une valeur prédictive négative pour la détection des cancers significatifs de la prostate à plus de 80-90% selon les études (20–23). Cette caractéristique diagnostique est idéale dans le contexte d'une surveillance active puisqu'elle permettrait d'exclure la présence d'une maladie significative et dans le même temps de bien caractériser la maladie au préalable. Il semblerait donc que l'IRMmp puisse offrir de nombreux avantages dans la prise en charge et dans le suivi des cancers de la prostate.

Le rôle de l'IRMmp n'est toutefois pas encore clairement défini dans la surveillance active (22) : certaines études ont montré que son utilisation permettait d'améliorer les critères d'inclusion dans les protocoles de surveillance active et de réduire les biopsies inutiles (21,24). Des études ont également démontré que l'IRMmp pouvait détecter précocement une progression de la maladie optimisant ainsi la classification des patients dans les différents groupes à risque (20).

Dans ce travail de mémoire, je vais évaluer l'impact de l'IRMmp dans la pratique du centre de la prostate au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ainsi que son utilité dans le cadre d'une cohorte prospective de patients inclus dans un protocole de surveillance active.

METHODE

Mon travail de mémoire se divise en deux parties. Dans la première partie, je vais analyser l'évolution durant les dix dernières années des indications pour une chirurgie radicale de la prostate dans le service d'urologie du CHUV. En effet, depuis environ 7 ans, le centre de la prostate a adopté un itinéraire clinique novateur avec la proposition d'effectuer une IRMmp avant toute biopsie. L'IRMmp est utilisée comme un test de triage et des biopsies sont considérées essentiellement chez les patients ayant des lésions suspectes. Dans ce cas, les biopsies sont effectuées de manière ciblée afin de caractériser au mieux la maladie. L'hypothèse de cette étude est que l'adoption de l'IRMmp ainsi que l'adoption progressive de la surveillance active ont permis de diminuer le nombre de prostatectomies radicales effectuées pour des maladies à bas risque.

Dans la deuxième partie, je vais analyser le rôle de l'IRMmp comme outil pour prévoir l'évolution oncologique des patients admis dans un protocole de surveillance active ainsi que comme outil de suivi. L'hypothèse est que l'IRMmp représente un indicateur clé de la présence d'une maladie à risque évolutif et peut également faciliter la détection d'une maladie en progression. Pour des questions de clarté, je vais traiter ci-dessous de la méthodologie des deux parties séparément.

Première partie

1. Population et design

Nous avons sélectionné tous les patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale avec ou sans curage ganglionnaire au CHUV entre septembre 2007 et juillet 2016. Les données opératoires de toutes les prostatectomies du CHUV ont été recueillies dans le dossier médical informatisé des patients ARCHIMED. Les prostatectomies ont été réalisées par voie laparoscopique ou par voie ouverte ; la chirurgie robot-assistée, qui se pratique quant à elle depuis son initiation à la Clinique de La Source à Lausanne, n'est pas prise en compte dans ce travail. Pour chaque patient, nous avons extrait les données démographiques, les dates de la prise en charge, le bilan préopératoire incluant la valeur du PSA ainsi que les résultats détaillés des biopsies préopératoires, et finalement le compte-rendu anatomopathologique final.

2. Objectifs et méthodologie

Cette première partie de l'étude consiste en l'évaluation du risque évolutif des patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale. Notre hypothèse est que l'adoption de l'IRMmp comme test de triage pré-biopsie et de la surveillance active comme option thérapeutique pour les cancers à faible risque d'évolution ont permis de diminuer le nombre de prostatectomies radicales effectuées pour des maladies à bas risque.

3. Analyses statistiques

Les variables continues et catégoriques sont présentées par des mesures de statistique descriptive. Nous présentons les variables continues par leur médiane et leurs écarts interquartiles ; les variables catégoriques sont quant à elles présentées sous forme de tableaux de fréquences.

Afin de tester notre hypothèse, nous représentons pour chaque année, la stratification du risque des patients selon d'Amico.

Toutes les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) version 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Deuxième partie

1. Population et design

Nous avons créé une base de données comportant des patients suivis dans le cadre d'un protocole de surveillance active d'une étude interventionnelle monocentrique prospective non randomisée menée dans le service d'urologie du CHUV. Cette étude prospective a débuté en 2012 et est toujours en cours. Les éléments nécessaires à la base de données ont été recueillis en utilisant le système de dossiers informatisés ARCHIMED du CHUV. L'étude inclut des hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate sélectionnés et suivis de manière standardisée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le tableau 2.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénocarcinome de la prostate avec un score de Gleason $\leq 3 + 4 = 7$ ▪ Longueur maximale du foyer de cancer ≤ 8mm ▪ ≤ 5 carottes atteintes ▪ Stade TNM $\leq T2c N0 M0$ ▪ PSA ≤ 15ng/mL ▪ Espérance de vie ≥ 10 ans ▪ Age entre 18 et 75 ans ▪ Absence de critères pour un cancer localement avancé (adénopathies pelviennes et/ou dépassement capsulaire) ▪ Capable d'adhérer au consentement éclairé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient ayant déjà bénéficié d'un traitement pour le cancer de la prostate ▪ Patient présentant un hypogonadisme substitué ou non ▪ Patient ne donnant pas son consentement ▪ Violation des critères d'inclusion

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion. Abréviation : PSA : prostate-specific antigen

Chaque patient bénéficie d'une IRMmp avant d'être inclus dans le protocole de surveillance. L'IRMmp est effectuée uniquement dans le centre de radiologie du CHUV selon une méthode d'acquisition standardisée et interprétée par un unique radiologue ; les IRM externes ne sont pas acceptées ni pour l'inclusion ni pour le suivi des patients.

Les biopsies prostatiques sont effectuées selon une technique standardisée par ultrason transrectal pour le diagnostic et pour le suivi des patients dans le centre d'endoscopie du CHUV. Les patients référés par des autres centres peuvent être inclus dans l'étude même si la technique et le nombre de biopsies sont différents, mais doivent être suivis par la suite au CHUV. Depuis juin 2014, en plus des 10-12 biopsies transrectales aléatoires, des biopsies ciblées sont effectuées à l'aide d'un dispositif de fusion d'images qui permet de mieux caractériser les lésions identifiées à l'IRM. En fusionnant les images préopératoires de l'IRM avec celles d'une échographie transrectale effectuée pendant les biopsies, l'opérateur obtient des cibles visibles qui peuvent être visées lors des biopsies. Chaque lésion est visée par 2-3 prélèvements spécifiques. Comme discuté précédemment dans l'introduction, cette technique permet de caractériser les lésions de manière fiable.

2. Déroulement et interventions prévues

Les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude se voient proposer d'entrer dans le protocole de surveillance active. Le suivi est ensuite organisé par la consultation spécialisée du cancer de la prostate du CHUV. Les patients diagnostiqués dans les six mois précédant leur inclusion dans l'étude sont enregistrés dans un groupe prospectif et suivent le protocole comme

décrit dans le tableau 3. Nous avons aussi inclus des patients qui répondent aux critères d'inclusion et qui avaient bénéficié du même suivi de manière rétrospective, avec l'accord de la commission d'éthique.

	Temps en mois									Tous les 6 mois	Chaque année	Tous les 2 ans
	0	6	12	18	24	30	36	42	48			
PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
TR	X		X		X		X		X		X	
IRMmp	X		X		X				X			X
Biopsies	X		X		X							

Tableau 3 Interventions durant le protocole de surveillance active. Abréviations : PSA : prostate-specific antigen ; TR : toucher rectal ; IRMmp : imagerie par résonance magnétique multiparamétrique

Ce suivi régulier permet d'avoir une attention particulière sur l'évolution de la maladie et de reclassifier les patients en cas d'évolution défavorable, leur permettant en tout temps de bénéficier d'un traitement immédiat.

3. Objectifs et méthodologie

Notre but est d'évaluer l'impact de l'IRMmp dans la surveillance active. Notre hypothèse est que l'IRMmp joue un rôle important non seulement dans le diagnostic initial, mais également dans la reclassification des patients dans des groupes à risque différents lors du suivi.

Les données recueillies comprennent :

- Le stade clinique T
- Le stade radiologique T
- Les caractéristiques des biopsies prostatiques au moment du diagnostic évaluées par le score de Gleason, le nombre de biopsies atteintes par la masse tumorale, le pourcentage maximal de biopsie atteinte, l'addition des longueurs de biopsies atteintes et la longueur maximale des biopsies atteintes en mm
- Ces mêmes caractéristiques lors du suivi selon le protocole de surveillance active
- Le volume prostatique évaluée par IRM
- La valeur du PSA au moment du diagnostic puis lors du suivi selon le protocole de surveillance active
- Le nombre de lésions suspectes détectées par l'IRMmp ainsi que le score de PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) qui permet d'établir une probabilité entre la corrélation des résultats des séquences de l'IRMmp avec la présence d'un cancer

cliniquement significatif. Le score va de 1 (risque très faible) à 5 (risque très élevé). Nous considérerons dans nos résultats une IRMmp comme négative si le score PI-RADS est compris entre 1 et 3, et positive si le score est de 4 ou 5.

Dans nos résultats, pour évaluer les patients ayant été reclassifiés, nous définissons la progression histologique par toute hausse du score de Gleason par rapport au baseline, > 5 carottes atteintes par le cancer, une longueur maximale du foyer tumoral > 8 mm. La progression radiologique est définie par toute hausse du score PI-RADS par rapport au score PI-RADS initial du baseline.

4. Analyses statistiques

Nous effectuons des statistiques descriptives pour les variables continues et catégoriques. Les variables continues sont présentées par leur médiane et leurs écarts interquartiles ; les variables catégoriques sont présentées sous forme de tableaux de fréquences. Afin de déterminer l'impact de l'IRMmp initiale sur le risque de progression pendant la surveillance active, nous avons réalisé un tableau de contingence avec un test du chi-carré pour déterminer l'impact de l'IRMmp.

Nous analysons également les séries d'IRMmp-biopsies effectuées pendant la surveillance active afin de déterminer s'il existe une corrélation significative entre la positivité de l'IRMmp et la progression de la maladie.

Toutes les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®]) version 24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

RESULTATS

Première partie

La cohorte comporte 278 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale entre 2007 et 2016 avec une médiane de l'âge de 64 ans (IQR 60-68 ans). La médiane du PSA est de 7,50 ng/mL (IQR 5,60-11,20 ng/mL) ; la médiane du volume prostatique est de 35 cm³ (IQR 28-50 cm³).

Les prostatectomies ont été réalisées à hauteur de 93,5% par voie ouverte (260/278) et 6,1% par laparoscopie (17/268). Le stade clinique T, le score de Gleason préopératoire, le stade pathologique T de la pathologie finale et le score de Gleason de la pathologie finale sont résumés dans le tableau 4.

Caractéristiques	Valeurs
Stade clinique T, n (%)	
T1b	3 (1,1)
T1c	160 (57,6)
T2a	67 (24,1)
T2b	11 (4,0)
T2c	15 (5,4)
T3a	4 (1,4)
Inconnu	18 (6,5)
Score clinique de Gleason, n (%)	
5	3 (1,1)
6	102 (36,7)
7	113 (40,6)
8	33 (11,9)
9	18 (6,5)
10	1 (0,4)
Inconnu	8 (2,9)
Stade pathologique T, n (%)	
T2a	29 (10,4)
T2b	6 (2,2)
T2c	148 (53,2)
T3a	51 (18,3)
T3b	39 (14,0)
T4	4 (1,4)
Inconnu	1 (0,4)
Score de Gleason de la pathologie finale, n (%)	
5	4 (1,4)
6	50 (18,0)
7	170 (61,2)
8	18 (6,5)
9	34 (12,2)
10	1 (0,4)
Inconnu	1 (0,4)

Tableau 4

La cohorte de patients est stratifiée en trois groupes à risques selon la classification de d'Amico (expliquée en introduction) présentée dans le tableau 5.

Risque selon d'Amico	n (%)
Faible	79 (28,4)
Intermédiaire	80 (28,8)
Elevé	119 (42,8)

Tableau 5 Stratification du risque selon d'Amico et al.

Afin de vérifier si l'adoption de l'IRMmp a permis de faire baisser le nombre de prostatectomies pour les cancers à bas risque, nous représentons sur la figure 3 et dans le tableau 6 ci-dessous la stratification des patients selon le groupe à risque d'Amico en fonction de l'année durant laquelle la prostatectomie a été pratiquée.

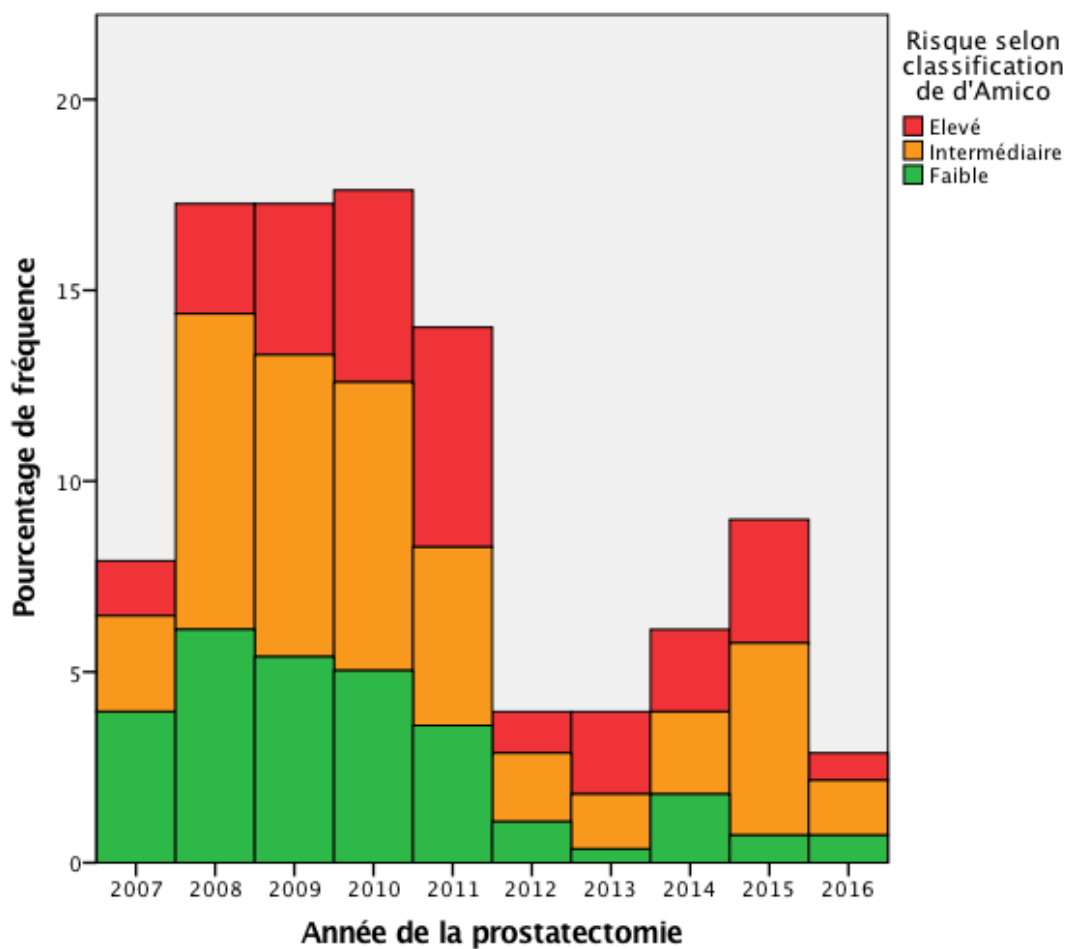


Figure 2 Stratification du risque selon d'Amico en fonction de l'année de la prostatectomie

		Risque selon d'Amico			Total
		Faible	Intermédiaire	Elevé	
Année de la prostatectomie	2007	11	7	4	22
	2008	17	23	8	48
	2009	15	22	11	48
	2010	14	21	14	49
	2011	10	13	16	39
	2012	3	5	3	11
	2013	1	4	6	11
	2014	5	6	6	17
	2015	2	14	9	25
	2016	2	4	2	8

Tableau 6 Stratification du risque selon d'Amico en fonction des années

Pour les années 2007, 2009, 2011, 2013 et 2015, les pourcentages de patients opérés pour des cancers à faible risque selon d'Amico a décliné de 50%, 31%, 25%, 9% à 8%. Concernant l'année 2016, ce pourcentage est de 25%, mais il est à relativiser car les données ont été récoltées jusqu'à juillet 2016, de nombreuses prostatectomies effectuées cette année n'ont donc pas été prises en compte. Pour cette même période, la proportion de cas à haut risque a crû de 18%, 23%, 41% à 55% puis est redescendue à 36% en 2015.

Deuxième partie

La cohorte comporte 61 patients inclus dans le protocole de surveillance active du service d'urologie du CHUV ; 39 patients ont été recrutés de manière prospective et 22 de manière rétrospective. Pour notre étude, nous n'avons sélectionné que les patients ayant bénéficié d'une IRMmp lors de l'entrée dans le protocole (baseline), en effet, 7 patients inclus rétrospectivement n'en ont pas bénéficié et ont donc été écartés de notre étude, ce qui ramène ainsi à 54 notre collectif de patients analysés.

A ce jour, la médiane du temps passé en surveillance active par les patients est de 30 mois (IQR 18-54 mois). L'âge médian de notre population à ce jour est de 67 ans (IQR 62-70 ans), la valeur médiane initiale du PSA était de 5,43 ng/mL (IQR 4,50-7,77 ng/mL) ce qui reflète une atteinte par un cancer à bas risque. Enfin, la valeur médiane du volume prostatique initial était de 40 cm³ (IQR 27-56 cm³).

Au moment de l'inclusion, tous les patients ont bénéficié d'une série de biopsies prostatiques standards (40/54) ou standards et ciblées grâce au dispositif de fusion d'images (14/54).

Les 40 patients qui ont bénéficié de biopsies standards ont eu une médiane de 12 carottes prélevées (IQR 12-14). Ils ont eu une médiane de 1 biopsie atteinte par le cancer (IQR 1-2,75), une médiane du pourcentage maximal de biopsies atteintes par le cancer de 15,5% (IQR 7-30%) et enfin une médiane de la longueur maximale de biopsies atteintes par le cancer de 2 mm (IQR 1-3,25 mm).

Les 14 patients qui ont bénéficié de biopsies standards et ciblées ont eu une médiane de 14 carottes prélevées (IQR 13-15). Ils ont eu une médiane de 3 biopsies atteintes par le cancer (IQR 1-3,25), une médiane du pourcentage maximal de biopsies atteintes par le cancer de 20% (IQR 15-31%) et enfin une médiane de la longueur maximale de biopsies atteintes par le cancer de 3 mm (IQR 2,25-3,75 mm).

Le tableau 7 résume le stade clinique T et le score de Gleason des biopsies effectuées au moment de l'inclusion dans le protocole. Nous constatons que la majorité des cancers ont été diagnostiqués par une biopsie sans anomalie au toucher rectal (45/54), 5 patients avaient des anomalies au toucher rectal sur moins de la moitié d'un seul lobe et 4 patients ont été diagnostiqués par résection transurétrale de la prostate.

Caractéristiques	Valeurs
Stade clinique T, n (%)	
T1a	4 (7,4)
T1c	45 (83,3)
T2a	5 (9,3)
Score clinique de Gleason, n (%)	
3+3	46 (85,2)
3+4	8 (14,8)

Tableau 7 Stade clinique T et données des biopsies initiales

A ce jour, tous les patients sont encore vivants et aucun n'est atteint par des métastases. Sur les 54 patients, 38 sont toujours suivis dans le protocole de surveillance active, 13 ont vu leur maladie progresser (24%) et un traitement leur a été offert, 2 ont décidé de sortir du protocole par préférence personnelle et 1 patient a été perdu de vue.

Parmi les 13 patients ayant vu leur maladie progresser, 10 ont bénéficié d'une prostatectomie radicale, 1 a bénéficié de cryothérapie focale, 1 d'un HIFU focal et 1 d'une radiothérapie externe.

Pour les 10 patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale, les données opératoires comprenant stade pathologique T et score de Gleason pathologique sont disponibles dans le tableau 8 (pour 1 patient, ces données étaient introuvables).

Caractéristiques	n
Stade pathologique T	
T2c	6
T3a	3
Score clinique de Gleason pathologique	
3+3	3
3+4	5
4+3	1

Tableau 8 Patients ayant bénéficié d'une prostatectomie durant la surveillance active ; données opératoires introuvables pour un patient.

Pour les 13 patients avec une maladie qui a progressé, la médiane de suivi en surveillance active était de 12 mois (IQR 9-12 mois), un temps relativement court pour détecter une progression de la maladie ; les critères qui ont permis de reclassifier ces patients étaient une progression histologique basée sur des biopsies ciblées (7/13) ou standards (4/13) et une progression radiologique (2/13).

Le tableau 9 résume les caractéristiques de ces 13 patients qui ont eu une progression de leur maladie.

Biopsies standards + ciblées au baseline n = 7			Biopsies standards au baseline n = 6		
Score de Gleason de la bx initiale	Score PI-RADS	Raison de la progression	Score de Gleason de la bx initiale	Score PI-RADS	Raison de la progression
3+3	5	histo ↑bx st.	3+4	2	histo ↑bx st.
3+3	5	histo ↑bx cibl.	3+3	5	histo ↑bx st.
3+3	5	histo ↑bx cibl.	3+3	3	histo ↑bx cibl.
3+4	5	histo ↑bx cibl.	3+3	4	histo ↑bx cibl.
3+4	4	radio ↑	3+3	2	histo ↑bx cibl.
3+3	4	histo ↑bx st.	3+3	3	radio ↑
3+3	4	histo ↑bx cibl.			

Tableau 9 Caractéristiques des patients ayant progressé. Abréviations : bx : biopsie ; bx st. : biopsie standard ; bx cibl. : biopsie ciblée ; histo ↑ : progression histologique ; radio ↑ : progression radiologique

On peut constater que 7 patients sur 13 (54%) qui ont progressé font partie du groupe de patients ayant bénéficié de biopsies standards et ciblées, ils étaient donc touchés par une maladie plus avancée que les 6 patients ayant bénéficié au baseline uniquement de biopsies standards.

La figure 4 résume le processus de sélection des patients ainsi que l'éventuelle progression de la maladie selon la positivité ou non de l'IRMmp initiale.

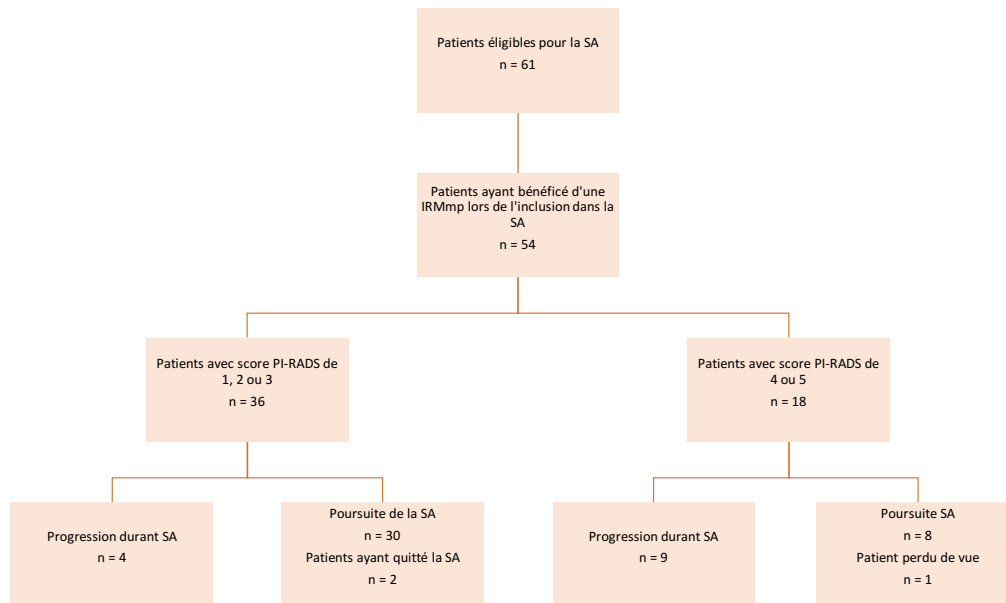


Figure 3 Résumé du travail. Abréviation : SA : surveillance active

Le tableau de contingence concernant la corrélation entre la positivité de l'IRM avant le début de la surveillance active et le risque de progression pendant la surveillance active est présenté dans la figure 5. Il y a clairement une corrélation entre ces deux variables avec un $p = 0.002$. Rappelons qu'une IRM est définie dans ce travail comme négative en cas de score PI-RADS de 1 à 3 et positive si le score est de 4 ou 5.

		Issue finale		Total
		Traitement	Poursuite SA	
IRM initiale +/-	+	9	9	18
	-	4	32	36
Total		13	41	54

Figure 4 Tableau de contingence entre positivité de l'IRM initiale et progression observée durant la surveillance. Abréviation : SA : surveillance active

Nous examinons ensuite toutes les IRMmp qui ont été suivies de biopsies (ciblées ou non en cas de présence ou non de lésions sur les IRMmp) lors de la surveillance active afin d'établir une éventuelle corrélation entre ces deux méthodes. Nous créons à nouveau un tableau de contingence (figure 5) reprenant toutes les IRMmp suivies de biopsies ciblées et appliquons un test du chi-carré de Pearson.

Les biopsies sont considérées comme positives si le score de Gleason est $> 3+4$ ou si >5 carottes sont atteintes par le cancer ou si la longueur maximale du foyer tumoral est de > 8 mm.

Chaque patient a bénéficié entre 0 et 3 séries d'IRMmp-biopsies : 9 patients n'ont eu aucune série, 26 patient une seule série, 18 patients 2 séries et 1 patient 3 séries. Nous avons donc analysé 65 séries d'IRMmp-biopsies.

		Biopsies +/-		Total
		+	-	
IRM +/-	+	6	8	14
	-	2	49	51
Total		8	57	65

Figure 5 Tableau de contingence entre positivité de l'IRM et positivité des biopsies ciblées

La valeur du test du chi-carré de Pearson est de 15,429 avec une valeur $p = 0.000086$, ce qui suggère une corrélation forte entre positivité de l'IRMmp et progression sur les biopsies.

DISCUSSION

Dans ce travail de mémoire, j'ai exploré le rôle de l'IRM multiparamétrique dans la pratique du centre de la prostate du CHUV. Dans la première partie de ce travail, en analysant les prostatectomies chaque année entre 2007 et 2016, nos résultats ont permis de mettre en évidence une nette diminution des prostatectomies effectuées pour les patients à faible risque d'évolution. En effet, le pourcentage de ce groupe est passé de 50% en 2007 à 8% en 2015. Cette évolution confirme l'hypothèse initiale qu'un itinéraire clinique moderne basé sur l'IRM utilisée comme test de triage permet de sélectionner les patients qui ont plus d'avantages de bénéficier d'un traitement actif – c'est-à-dire ceux qui ont une maladie cliniquement significative. Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes concentrés sur le rôle de l'IRM multiparamétrique dans la surveillance active. Nous avons clairement pu mettre en avant que l'IRM joue un rôle majeur dans la classification initiale des patients dans différents groupes à risque et dans le suivi en général pour détecter une progression de la maladie.

Avant de continuer avec la discussion de ce travail de mémoire, il nous semble important de déclarer les limitations auxquelles nous avons dû faire face. Dans la première partie, il est clair que l'évolution dans les indications opératoires n'est pas seulement due au rôle de l'IRM, mais également à d'autres facteurs qui ont une influence importante et pourraient représenter des « facteurs confondants ». Parmi ces derniers, nous pouvons citer : un changement dans la pratique du dépistage, une modification de la volonté des patients à subir une chirurgie de la prostate, le rôle croissant d'autres stratégies thérapeutiques – par exemple la thérapie focale – et le choix personnel des patients. Bien que nous n'ayons pas pu contrôler tous ces facteurs dans notre travail, nous pensons qu'il est important d'avoir pu vérifier effectivement ces résultats dans la pratique du centre de la prostate du CHUV. De plus, une partie croissante des patients a subi une prostatectomie radicale par voie robot-assistée durant les années étudiées et en raison d'un enregistrement dans des bases de données différentes, ces patients n'ont pas pu être inclus dans ce travail. Tandis que nous ne pouvons pas exclure de manière définitive une discordance dans les indications opératoires, les patients auxquels une chirurgie est offerte peuvent choisir l'abord chirurgical selon leur souhait, et une différence dans les indications est peu probable. Dans la deuxième partie du travail, les limitations sont constituées par un collectif de patients faible avec un suivi à court terme d'une médiane de 30 mois. Le nombre limité de patients peut avoir engendré des résultats dont la validité externe est faible avec des intervalles de confiance étendu ; cependant, des résultats statistiquement significatifs démontrent la validité positive des

résultats de ce travail de mémoire. La médiane de suivi courte peut suggérer qu'un certain nombre de patients va encore évoluer dans les années à venir. L'absence de maladie métastatique et d'envahissement ganglionnaire lors des chirurgies nous rassure quant à la sécurité de cette approche qui semble proposer un traitement actif dans une fenêtre thérapeutique étendue. Les résultats sur l'évolution du risque de la première partie ont été largement confirmés par d'autres séries d'études. Celle de van den Bergh et al. récemment publiée (25) et incluant près de 30'000 patients ayant eu une chirurgie dans plusieurs centres à haut débit en Europe, a montré que le pourcentage de patients opérés pour une maladie à bas risque avait diminué de 31% à 5%. Ces mêmes chiffres ont été reportés par le centre de la prostate ayant le plus haut recrutement au monde, La Clinique Martini à Hambourg avec plus de 2'000 prostatectomies radicales par année (26), dans cette étude, le pourcentage de patients qui auraient pu être candidats pour la surveillance active a baissé de 38,2% à 14,7%.

Notre étude sur le rôle de l'IRM dans la surveillance active montre qu'il est possible d'élargir les critères stricts de la surveillance active, pour autant que l'IRM soit utilisée. En effet, après une médiane de 30 mois de suivi en surveillance active, aucun patient de notre collectif n'a développé de métastases et tous les patients sont encore vivants, renforçant le rôle curatif de la surveillance active. En analysant les 13 patients qui ont dû subir un traitement radical lors du suivi, nous avons constaté que 7 patients sur 13 (54%) avaient bénéficié de biopsies ciblées en plus des biopsies standards, ce qui souligne l'atteinte par une maladie probablement plus agressive que prévu. Ces 7 patients avaient tous un score PI-RADS de 4 ou 5, montrant que l'IRMmp peut fournir une prédiction fiable d'une progression future de la maladie, particulièrement si des lésions sont déjà visibles à l'IRMmp.

Les 6 autres patients qui ont subi un traitement radical n'avaient bénéficié que de biopsies standards et seulement 2 sur 6 (33%) avaient un score PI-RADS de 4 ou 5.

En reprenant tous les patients avec un score PI-RADS de 4 ou 5, la reclassification dans un groupe à risque plus élevé a concerné 9 patients sur 18 (50%), mais seulement 4 patients sur les 36 (11%) avaient eu un score PI-RADS de 1, 2 ou 3.

Ces résultats tendent à montrer que l'IRMmp permettrait de prévoir avec fiabilité quels seraient les patients qui devraient profiter d'une attention particulière lors du suivi et qui seraient à risque plus important de présenter une évolution défavorable à leur cancer. De plus, cette stratégie permettrait également de réduire le nombre de biopsies inutiles ; en effet, nous pourrions imaginer une démarche qui vise à biopsier uniquement les patients ayant eu une IRMmp positive avec la visualisation de nouvelles lésions et épargner les biopsies chez les patients avec des

lésions stables dans le temps. Ceci permettrait non seulement d'éviter les effets secondaires des biopsies (infections locales, hématurie), mais aussi la mauvaise compliance des patients engendrée par la répétition trop fréquente des biopsies.

A terme, l'idéal serait que l'IRMmp occupe une place plus importante dans la surveillance active et tende à devenir un outil à part entière de la démarche diagnostique initiale afin de classer les patients dans différents groupes à risque et également dans le suivi.

L'étude de Pessoa et al. parue en avril 2017 tend à confirmer ces observations : l'équipe a en effet montré que l'IRMmp constituait un outil significativement important pour la reclassification des patients, particulièrement pour les patients avec des lésions PI-RADS de 4 ou 5 où le taux de reclassification était de 74,5% et 100% respectivement (20).

L'étude Walton Diaz et al. parue en mai 2015 a quant à elle montré que l'IRMmp et les biopsies avec images fusionnées constituaient un important complément aux biopsies standards pour la sélection des patients éligibles en SA ; ils ont également montré que les biopsies avec images fusionnées à l'IRM permettaient de détecter des lésions qui n'avaient pas été repérées par les biopsies standards (21).

En analysant les IRMmp initiales et l'issue finale de la surveillance active – à savoir traitement ou poursuite de la surveillance – notre tableau de contingence nous indique qu'il existe un lien fort entre un résultat positif lors de l'IRMmp initiale et progression de la maladie ($p=0.002$). Ce résultat renforce encore l'hypothèse que l'IRM constitue un outil efficace pour classer les patients dans différents groupes à risque et permettrait de prédire quels patients devraient bénéficier d'un traitement radical.

Cependant, il est encore nécessaire de poursuivre d'autres études sur des collectifs de patients plus importants afin de d'établir des guidelines précises pour l'utilisation de l'IRMmp dans la surveillance active.

L'analyse des 65 séries IRMmp-biopsies durant la surveillance active nous montre également qu'il existe un lien significatif entre positivité de l'IRMmp et présence de cancer sur les biopsies. Ces résultats prouvent une fois de plus que l'IRMmp permet de reclasser les patients en cours de suivi.

En conclusion, ce travail de mémoire montre clairement que l'adoption de l'IRM multiparamétrique dans l'itinéraire clinique de la surveillance active permet de repérer efficacement et au bon moment les patients qui doivent bénéficier d'un traitement actif. L'IRM multiparamétrique

constitue également un outil complémentaire aux biopsies non seulement pour favoriser le ciblage sur des lésions visibles, mais également pour prévoir le risque potentiel d'évolution d'une lésion. Enfin, nous avons pu constater que son usage permettait de diminuer la proportion de prostatectomies effectuées pour des cancers à bas risque. Ses nombreux avantages ne sont donc plus à prouver, mais il reste nécessaire d'établir des protocoles précis quant à son utilisation dans la pratique courante de la surveillance active. A l'avenir, il pourrait être envisageable que l'IRMmp puisse, sous certaines conditions, remplacer les biopsies comme outil de reclassification des patients durant la surveillance active ; mais de plus larges études sont encore nécessaires afin d'établir des guidelines précises.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7-30.
2. Cancer data extracted from the Swiss national dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Available from <http://www.nicer.org/>, accessed 01.12.2017.
3. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* oct 2015;1.
4. Schulman AA, Howard LE, Tay KJ, Tsivian E, Sze C, Amling CL, et al. Validation of the 2015 prostate cancer grade groups for predicting long-term oncologic outcomes in a shared equal-access health system: Prostate Cancer Grade Group Validation. *Cancer.* 1 nov 2017;123(21):4122-9.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A Multivariate Analysis of Clinical and Pathological Factors that Predict for Prostate Specific Antigen Failure after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Urol.* juill 1995;154(1):131-8.
6. Roehl KA, Eggener SE, Loeb S, Smith ND, Antenor JAV, Catalona WJ. Survival results in patients with screen-detected prostate cancer versus physician-referred patients treated with radical prostatectomy: Early results. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* nov 2006;24(6):465-71.
7. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol.* juin 2014;65(6):1046-55.
8. 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 oct 2016;375(15):1415-24.
9. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolín A, Vilaseca A, Carlsson SV, et al. Active surveillance for prostate cancer. *Int J Urol.* mars 2016;23(3):211-8.
10. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J.* 15 juin 2015;9(5-6):171.
11. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification. *Eur Urol.* avr 2015;67(4):619-26.

12. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--A systematic review: Active Surveillance for Localized PCa. *J Surg Oncol*. juin 2014;109(8):830-5.
13. van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective Validation of Active Surveillance in Prostate Cancer: The PRIAS Study. *Eur Urol*. déc 2007;52(6):1560-3.
14. Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M. The current status of MRI in prostate cancer. *Aust Fam Physician*. avr 2015;44(4):225-30.
15. Garisto JD, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. *Oncol Williston Park N*. 15 2017;31(5):333-40, 345.
16. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 20 juin 2016;34(18):2182-90.
17. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL, et al. Extended Followup and Risk Factors for Disease Reclassification in a Large Active Surveillance Cohort for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. mars 2015;193(3):807-11.
18. Alam R, Carter HB, Landis P, Epstein JI, Mamawala M. Conditional Probability of Reclassification in an Active Surveillance Program for Prostate Cancer. *J Urol*. juin 2015;193(6):1950-5.
19. A JY, Sidana A, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA, Türkbey İB. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Active Surveillance of Prostate Cancer. *Balk Med J*. 29 sept 2017;34(5):388-96.
20. Pessoa RR, Viana PC, Mattedi RL, Guglielmetti GB, Cordeiro MD, Coelho RF, et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*. avr 2017;119(4):535-42.
21. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Rothwax JT, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. mai 2015;33(5):202.e1-202.e7.
22. Scarpato KR, Barocas DA. Use of mpMRI in active surveillance for localized prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. juill 2016;34(7):320-5.
23. Alberts AR, Roobol MJ, Drost F-JH, van Leenders GJ, Bokhorst LP, Bangma CH, et al. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *BJU Int*. oct 2017;120(4):511-9.

24. Recabal P, Ehdai B. The role of MRI in active surveillance for men with localized prostate cancer: *Curr Opin Urol.* nov 2015;25(6):504-9.
25. van den Bergh R, Gandaglia G, Tilki D, Borgmann H, Ost P, Surcel C, et al. Trends in Radical Prostatectomy Risk Group Distribution in a European Multicenter Analysis of 28 572 Patients: Towards Tailored Treatment. *Eur Urol Focus* 2017
26. Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol.* août 2015;68(2):175-8.