

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

L'ENGAINEMENT PERI-NERVEUX A L'HEURE DES BIOPSIES PROSTATIQUES CIBLEES, MARQUEUR INDEPENDANT
D'EXTENSION EXTRA-CAPSULAIRE SUR PIECE DE PROSTATECTOMIE.

PERINEURAL INVASION IN THE AGE OF TARGETED PROSTATE BIOPSIES, INDEPENDENT MARKER FOR EXTRA-CAPSULAR
EXTENSION ON RADICAL PROSTATECTOMY.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 22 avril 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par DALIN Thibaud

Né(e) le 29 juin 1993

A Mâcon (71)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

L'ENGAINEMENT PERI-NERVEUX A L'HEURE DES BIOPSIES PROSTATIQUES CIBLEES, MARQUEUR INDEPENDANT
D'EXTENSION EXTRA-CAPSULAIRE SUR PIECE DE PROSTATECTOMIE.

PERINEURAL INVASION IN THE AGE OF TARGETED PROSTATE BIOPSIES, INDEPENDENT MARKER FOR EXTRA-CAPSULAR
EXTENSION ON RADICAL PROSTATECTOMY.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 22 avril 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par DALIN Thibaud
Né(e) le 29 juin 1993
A Mâcon (71)

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} **Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr CORMIER Luc

Membres : Pr CREHANGE Gilles

Dr FUNES DE LA VEGA Mathilde

Dr DELATTRE Benjamin

Dr BARDET Florian

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A notre président du Jury et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Luc CORMIER,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse, et de la présider. Nous vous remercions pour votre enseignement et votre passion pour l'Urologie, que vous transmettez au quotidien. Vos qualités techniques et votre expertise sont une chance pour nous. Votre humanité est un exemple. Recevez tout notre respect et une grande admiration.

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Gilles CREHANGE,

Vous nous faites l'honneur d'être membre de notre jury. Nous vous remercions d'avoir rendu si simple et logique notre venue dans le service de radiothérapie. Soyez assuré de notre profond respect.

Madame le Docteur Mathilde FUNES DE LA VEGA

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Échanger avec vous a été un véritable plaisir. Votre expertise nous a permis de mieux appréhender le sujet, votre bienveillance est certaine. Soyez assurée de notre gratitude.

Monsieur le Docteur Benjamin DELATTRE

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Vos qualités de chirurgien urologue ne sont plus à prouver, et méritent notre plus grand respect. Travailler avec vous est un véritable plaisir, vous parvenez à rendre la discipline plus simple. Vous êtes une source d'inspiration pour nous. Recevez notre gratitude et notre admiration.

Monsieur le Docteur Florian BARDET

Votre place dans ce jury était évidente. Nous vous remercions pour l'implication que vous avez mis dans notre travail comme dans notre formation. Travailler et échanger avec vous nous ont permis de mieux appréhender l'Urologie. Nous regretterons de ne pas en profiter davantage. Soyez certain de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A nos Maîtres d'Internat

Professeurs Patrick RAT, Olivier FACY, Pablo ORTEGA DEBALLON et Nicolas CHEYNEL, je vous remercie de l'accueil, et de la place que vous m'avez accordé dans votre service. Vos connaissances et votre expertise chirurgicale m'ont énormément fait progresser. Recevez mon profond respect et mon admiration.

Professeur Sylvain LADOIRE, vos connaissances sont inspirantes, merci de m'avoir transmis quelques bases en oncologie médicale qui m'aideront je l'espère dans ma pratique future.

Docteur Céline DUPERRON, ton humanité et ta bonne humeur n'ont pas d'égal, c'est un plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés. J'espère pouvoir en profiter encore dans les années à venir.

Docteur Eric MOUREY, tu transmets une vraie passion pour l'urologie, dont tu connais les moindres détails. Je te remercie pour ton enseignement, et pour ta bienveillance.

Docteurs Nicolas KOUTLIDIS et Sébastien BASSARD, merci pour ce semestre de « rêve » passé dans votre service, avec beaucoup de prostatectomies, de double expresso au relai H et de staff bière. Votre équipe est dynamique, vos qualités d'urologues ne sont plus à prouver. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau à vos côtés.

Docteurs Claire CHALUMEAU, Nicolas LAGOUTTE et Philippe ROUSSEAU, je garderai un très bon souvenir de mon semestre dans votre service, dans le travail et la bonne humeur. J'espère avoir l'occasion de vous recroiser dans la suite de mon cursus.

Docteurs Karine PEIGNAUX, Etienne MARTIN, Magali QUIVRIN, et tous les praticiens du service de radiothérapie du CGFL, merci pour votre accueil spontané et votre enseignement, vous m'avez permis d'appréhender les grands principes de la radiothérapie qui me serviront par la suite.

Docteurs Leila BENGRINE, Courèche KADERBHAI, Isabelle DESMOULINS et tous les praticiens du service d'oncologie médicale du CGFL, vous avez accueilli des petits chirurgiens dans votre service de médecine. Votre bienveillance et votre bonne humeur ont rendu ce semestre loin du bloc opératoire moins difficile.

Docteur Alexandre SCHNEIDER, chef de clinique devenu un véritable ami. Tu m'as beaucoup appris et représente une source d'inspiration pour moi, travailler et échanger avec toi sur l'urologie restera toujours un plaisir. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, au travail ou en dehors.

Docteurs Camille DUPORT, Julie HARDY et Pauline PATUREL, vous avez rendu mon premier semestre au CHU plus facile, toujours disponibles et de bonne humeur. Malgré la distance, j'espère que nous garderons contact dans l'avenir.

Docteur Lucile SEJOURNE, l'une de mes plus belles rencontres d'urologie. D'abord amie avec les belles soirées sans fin à l'internat de Châlon, puis cheffe avec les belles soirées sans fin au CHU à drainer des obèses affamés. Tu es un modèle de travail et d'investissement, j'espère pouvoir évoluer et apprendre à tes côtés dans les prochaines années.

Docteur Alexandre BRUN, je garde un très bon souvenir des moments partagés ensemble au bloc ou en dehors. Discuter avec toi est toujours enrichissant. En espérant avoir davantage l'occasion de travailler ensemble par la suite.

Docteur Jeanne CAILLOT, tu représentes une figure forte de mon internat. Co-interne avant de devenir une amie, tu m'as transmis ta rigueur et le goût du travail bien fait, mais aussi le

goût des « petits » (mimes) en fin de soirée. J'espère avoir l'occasion de partager des dossiers communs entre urologie et chirurgie digestive, ta nouvelle spécialité qui te convient tant.

Docteurs Nicolas SANTUCCI, Paul RAT, Jean-Baptiste LEQUEU, Nathan MORENO-LOPEZ, Estelle VAUCLAIR, Fawaz ABO ALHASSAN, Antoine LATRILLE, Marine GOULLIEUX, merci pour ce magnifique semestre dans votre service, entre Petits Suceurs à la Croix de Bois, Papypetou et Zoubida. Vous m'avez fait confiance et m'avez beaucoup appris, en théorie comme au bloc opératoire. Vos qualités respectives font de votre service un modèle du genre dans lequel il fait bon travailler. En espérant continuer de vous côtoyer dans les années à venir.

À mes co-internes d'Urologie sans qui l'internat aurait été bien triste.

À Yolaine pour ces semestres passés ensemble dans la bonne humeur (même en onco), et particulièrement pour ce mois d'astreinte de novembre 2020 partagé à deux avec toi.

À Agate pour la tentative avortée de JJ à l'œil que nous réessayerons à coup sûr, la danse du botox, et toutes les autres débilités qui nous feront toujours rire.

À Victor pour ce bon semestre à tes côtés avec le regret de ne pas en avoir eu d'autre.

À Emma pour ces si bons moments passés ensemble dès le début de l'internat, j'aurai toujours le regret de ne pas pouvoir être chef à tes côtés.

À Hugues pour monsieur L qui attend toujours en plein soleil en BUD, pour tes imitations de démarche et les chaussures Adidas compensées, pour les chemises repassées du lundi matin.

À Clémentine co-externe Lyonnaise, puis co-interne Dijonnaise pour ce bout de semestre à essayer de te transmettre quelques bases d'urologie, notamment le sondage à sac ouvert.

À Emilie, Rajaa, Laure, Maxime, pour les semestres futurs que nous passerons ensemble.

A mes co-internes de Chirurgie Digestive pour m'avoir accueilli comme l'un des vôtres.

À Béranger mon frerot de l'internat de chirurgie, pour les magnolias et les histoires interminables en fin de soirée, pour les longs vendredis chalonnais où l'on se retrouvait à somnoler en RCP, pour tous ces moments passés ensemble, au travail et en dehors.

À Théophile pour tes montées en pression, à Guillaume pour les sessions Bon Appétit à Châlon, à Robin dit « Jacques Vabre », à Adeline, Lauranne, Louise et Hadrien.

À mes co-internes de Radiothérapie Constance, Azzat, Théo, Elodie pour votre accueil et votre aide sur les contourages (surtout Théo).

À mes co-internes d'Oncologie Médicale Sophie, Marine, Manou, Pierre pour les longues après-midi CRH.

A l'équipe paramédicale du service d'Urologie pour votre accueil et l'aide si précieuse que vous nous apportez au quotidien. Vous m'avez énormément appris dès mon arrivée dans le service, m'avez guidé pour les premières semaines d'astreinte et les premiers décaillotages. Vous rendez l'internat d'urologie plus facile.

Aux Infirmiers du bloc opératoire pour votre bienveillance depuis le début de l'internat, pour les premiers robots à faire aide-opératoire presque à notre place. Travailler avec vous est un véritable plaisir.

À mes amis d'internat

À Alexandre pour tous les bons moments passés ensemble notamment au Petit NO, pour la liqueur de thym, pour les Chasseurs et parce qu'on n'est pas plus mal ici qu'ailleurs.

À Dounia pour les rigolades dès qu'ils se voient, pour la soupe à la grimace de la femme, pour les imitations de danse de Béranger, et parce qu'ils ne goûteraient pas ce nouveau cocktail ?
À Stanley pour les sessions ski ou montagne en scène, pour les jeux de mots dont toi seul a le secret, pour les bières partagées et les tennis écourtés.

À mes amis d'externat pour ces incroyables années d'études passées ensemble.

A Clémence pour les sushis du mardi soir après l'aide aux devoirs, pour toutes les soirées terminées ensemble (On s'en bat les couilles des gens qui dorment !).

A Cuinet pour les magnifiques années passées dans cette coloc', entre soirées et après-midi console, pour le mur fracturé, pour tous les moments qu'on a partagés, et les merveilleux qui arrivent (I'm your best man !!!)

A Edouard pour les énormes sessions ski, les soirées crypte à s'imprégner de bonnes odeurs, les mauvais plans de fin de soirée dans un camion de livreur de fromage.

A François pour toutes les pintes à la sortie du Cha, pour les tractions en peignoir sur les poutres du chalet en face du grand frère, pour les manœuvres parfaites dans le port de Bonifacio, pour les séances de pétanque à envoyer des avions.

A Krausse pour les après-midis tarot africain à la coloc, pour tous les déménagements à porter des ânes morts, pour cette fosse septique creusée en plein soleil.

A Masu pour les lendemains de soirée à la coloc à regarder les classiques du cinéma français, pour le tabac planqué dans mes oreillers, pour le chef à barbe fainéant.

A Paul pour les matchs au parc OL à chanter et faire des doigts sans raison, pour un phare avant de voiture fracturé par une petite boule de neige, pour les heures passées à lancer un frisbee sur les plagistes, pour les seins en valouron.

A Théo pour les révisions à Saint André, pour les danses endiablées au milieu des Vietnamiens, pour les sorties en scoot légèrement boueuses, pour les appâts de pêche en Corse.

A Marion, Gaby et Nad pour cet incroyable expérience vécue ensemble en Equateur, pour les danses locales sans se regarder, pour les week-end de folie au chalet ou au Don Bolo.

A ma famille,

A Pierrot ou Mister, cousin et ami de toujours, pour toutes ces après-midis avec le programme habituel Call Of/Fifa, pétanque puis baignade, pour Chaudard, Tassin et Pithivier, pour nos premières soirées ensemble et toutes celles qui ont suivi, pour le toit ouvrant de la Clio en passant par Gros-Loup. La vie nous a peut-être éloignés, mais ta présence ici a vraiment un sens pour moi.

A Papa et Maman, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour l'enfance heureuse que vous nous avez donné, les valeurs que vous nous avez transmises. Votre goût pour le travail bien fait m'a, je crois, été transmis assez tôt avec les pages de cahier que j'arrachais moi-même. Et puis l'investissement que vous avez mis dans votre travail d'infirmier a forcément eu un impact sur mon choix de devenir médecin puis chirurgien. Peut-être que tu as même influencé mon choix de spécialité Papa. Votre humanité et votre amour ont fait de moi l'étudiant en médecine puis l'interne de chirurgie que je suis devenu. Votre fierté sera ma plus belle récompense.

A Mich et Nani, mes frères et sœurs adorés. Merci de la façon dont vous m'avez toujours inclus dans vos vies, malgré nos âges éloignés. Vous avez été, et êtes toujours, les meilleurs modèles à suivre pour un petit frère. Alors c'est vrai, on ne s'appelle pas très souvent, et on peut passer quelques temps sans se voir. Pourtant, rien ne change lorsqu'on se retrouve, et je sais que quoiqu'il arrive, nous serons toujours là les uns pour les autres.

A Alice, mon amoureuse et ma meilleure amie. La vie est si belle et facile avec toi, tu me fais rire, tu me soutiens, tu me supportes quand je suis stressé, tu me racontes des histoires d'HHV6 même si je ne t'écoute pas toujours attentivement, tu corriges même ma thèse si besoin. Même si tu prétends le contraire, je suis admiratif et fier de la femme et de la biologiste que tu es devenue. Je suis si heureux et pressé d'envisager l'avenir à tes côtés, je t'aime.

A tous, et à ceux que j'ai pu oublier, merci d'avoir rendu l'aventure si belle.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX.....	14
TABLE DES FIGURES.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
FRANÇAIS.....	15
ANGLAIS	15
INTRODUCTION/PRESENTATION DE L'ARTICLE	16
CORPS DE L'ARTICLE	18
TITLE.....	18
ABSTRACT	18
KEYWORDS.....	18
INTRODUCTION	19
MATERIAL AND METHODS.....	20
<i>Ethics</i>	20
<i>Inclusion and Exclusion Criteria</i>	20
<i>Processing and Analysis of Prostate Biopsies and Radical Prostatectomies</i>	20
<i>Patients data collection</i>	21
<i>Statistical analysis</i>	21
RESULTS	22
DISCUSSION.....	28
CONCLUSION	32
REFERENCES	33
DISCUSSION DE L'ARTICLE	37
BIBLIOGRAPHIE	42

TABLE DES TABLEAUX

Table 1. Pre-Biopsies baseline characteristics.....25

Table 2. Biopsies Results.....26

Table 3. Operative Results27

Table 4. Multivariate Analysis.....27

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Flow Chart.....24

LISTE DES ABREVIATIONS

Français

BP : Biopsies Prostatiques

CaP : Cancer de Prostate

EEC : Extension Extra-Capsulaire

EPN : Engainement Péri-Nerveux

IC : Intervalle de Confiance

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

MCP : Marge Chirurgicale Positive

PSA : Prostate Specific Antigen

PR : Prostatectomie Radicale

TNM : Tumor Node Metastasis

TR : Toucher Rectal

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

Anglais

CI : Confidence Interval

ECE : Extra-Capsular Extension

ISUP : International Society of Urological Pathology

MP-MRI : Multiparametric Magnetic Resonance Imaging

MRI/US : Magnetic Resonance Imaging/Ultra-Sound

NPV : Negative Predictive Value

OC : Organ Confined

OR : Odds Ratio

PCa : Prostate Cancer

PNI : Perineural Involvement

PPV : Positive Predictive Value

PSA : Prostate Specific Antigen

PSM : Positive Surgical Margin

RP : Radical Prostatectomy

SB : Systematic Biopsies

TB : Targeted Biopsies

US : Ultra-Sound

INTRODUCTION/PRESENTATION DE L'ARTICLE

Le Cancer de Prostate (CaP) localisé est une maladie hétérogène, avec des prises en charge très variables allant de la surveillance active au traitement multimodal (1). Afin de proposer un traitement approprié, des facteurs prédictifs d'agressivité tumorale sont étudiés depuis longtemps. Certains sont bien connus, d'autres comme l'Engainement Péri-Nerveux (EPN) sur les Biopsies Prostatiques (BP) sont plus controversés (2).

Récemment, l'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique Multiparamétrique (IRM-MP) avec la classification PI-RADS V2.1 a permis d'améliorer le diagnostic et la classification du CaP localisé (3). Les BP ciblées (le plus souvent réalisées avec fusion Echographie-IRM logicielle) en comparaison avec les BP systématiques, modifient l'importance de caractéristiques anatomopathologiques comme : le nombre de BP positives, la longueur totale de tumeur, la longueur de tumeur par biopsie et l'EPN.

Ainsi, concernant l'EPN, certaines études ont montré que sa présence sur les BP systématiques est un marqueur indépendant d'agressivité sur pièce de Prostatectomie Radicale (PR) (4–7), et est associée à une augmentation du risque de récurrence après traitement (2). Dans une étude de cohorte récente, les BP ciblées permettaient une meilleure détection de l'EPN (8).

Ces différentes observations, ainsi que le peu d'études portant sur l'EPN depuis la démocratisation des BP ciblées, nous ont incités à réaliser cette étude au Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon. Dans le service d'Urologie, les BP ciblées avec fusion logicielle Echographie/IRM sont réalisées en routine depuis 2016.

L'objectif principal de ce travail était de montrer que l'EPN est un facteur prédictif d'EEC sur pièce de PR pour le CaP de risque faible ou intermédiaire, à l'heure des BP ciblées avec fusion logicielle Echographie-IRM. Nous avons également recherché d'autres facteurs de risque d'EEC.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique entre le 1^{er} septembre 2016 et le 31 août 2020. Les dossiers de tous les patients ayant eu des BP ciblées associées à des BP systématiques, dans le cadre d'un diagnostic initial ou d'une surveillance active, ont été étudiés. Parmi eux, tous les patients ayant ensuite été traités par PR ont été inclus.

Les patients qui présentaient des critères de haut risque en pré-opératoire étaient exclus (Toucher rectal (TR) \geq T3a, Prostate Specific Antigen (PSA) $>$ 20, International Society of Urological Pathology (ISUP) \geq 4). Il ne nous semblait pas intéressant d'évaluer l'impact de l'EPN sur BP chez des patients ayant déjà un haut risque de maladie agressive.

L'EEC regroupait les patients avec un stade tumoral \geq pT3a sur pièce de prostatectomie, la définition du T3 dans le CaP selon la classification TumorNodeMetastasis (TNM) étant le dépassement capsulaire (1).

Les BP ciblées associées aux BP systématiques étaient réalisées grâce au système de fusion Echographie-IRM logicielle KOELIS Trinity[®]. Le nombre de BP ciblées était au minimum de 3 par cible. Les prostatectomies étaient réalisées par voie laparoscopique pure, ou par voie laparoscopique Robot-assistée.

Pour l'analyse anatomopathologique, le matériel issu des BP et la pièce de PR étaient fixés dans le formol, inclus en paraffine, et sectionnés tous les 4 μ m. Toutes les pièces de PR étaient incluses en intégralité. Les lames étaient colorées par Hematoxyline Eosine Safran. L'EPN était défini par la présence de tumeur au contact direct du nerf, ou dans l'une des trois couches composant le nerf (Epineurium, Perineurium, Endoneurium)(9).

Pour chaque patient, nous avons recueilli des données pré-opératoires cliniques, anatomopathologiques et radiologiques, ainsi que des données opératoires anatomopathologiques. Nous avons fait le choix d'utiliser l'ensemble des données en pratique courante, sans relecture radiologique ou anatomopathologique, afin d'optimiser la validité externe de notre étude.

Sur la période de l'étude, 590 patients ont eu des BP ciblées, parmi lesquels 118 ont eu une PR. 23 patients ont été exclus. Parmi les 95 patients inclus, 51 présentaient un CaP confiné à la prostate, 44 présentaient une EEC.

Les résultats de notre étude sont présentés dans l'article suivant intitulé « Perineural invasion in the age of targeted prostate biopsies, independent marker for extra-capsular extension on radical prostatectomy ».

CORPS DE L'ARTICLE

Title

Perineural invasion in the age of targeted prostate biopsies, independent marker for extra-capsular extension on radical prostatectomy.

Abstract

Localized prostate cancer (PCa) is a heterogeneous disease. Perineural Invasion (PNI) is one of the controversial predictive factors of aggressivity, with only few studies since advent of Magnetic Resonance Imaging/UltraSound (MRI/US) fusion-guided targeted biopsies. The primary objective was to study the role of PNI as an independent pre-operative risk factor of Extra-Capsular Extension (ECE) on radical prostatectomy specimen for low or intermediate risk PCa (according to d'Amico Classification). The secondary objective was to assess other risk factors of ECE.

All patients who received MRI/US fusion guided targeted biopsies in association with systematic biopsies, and underwent radical prostatectomy, in a single center, were included retrospectively (2016-2020). Clinical, radiological and pathological pre-operative, and pathological operative data were recorded.

We included 95 patients, 51 had an organ confined PCa, 44 had an ECE.

PNI was found in 46 patients (48,4%) and was an independent risk factor of ECE on prostatectomy with univariate ($p=0,003$) and multivariate analysis ($p=0,005$).

PSA and ISUP were others independent risk factors of ECE. Percentage of cancer length on biopsies (total cancer length/total tissue length), clinical stage cT at digital rectal examination, and capsular invasion on biopsies were significant in univariate analysis but were not associated with ECE in multivariate analysis.

Association between PNI and increased risk of ECE may impact PCa management in current practice.

Keywords

Localized Prostate Cancer, Targeted Prostate Biopsies, Ultrasound – Magnetic Resonance Imaging fusion, Perineural Invasion, Extra-capsular Extension.

Introduction

Localized Prostate Cancer (PCa) is a heterogeneous disease, with various managements from active surveillance to multimodal therapy (1). The choice of the appropriate treatment according to predictive factors of aggressive tumor has been studied for a long time. While some predictive factors are well known, others like perineural invasion (PNI) on prostate biopsies are controversial (2).

Recently, the systematic use of multiparametric prostate magnetic resonance imaging (MP-MRI) with the PI-RADS V2.1 classification improved diagnosis and classification of localized PCa (3). Targeted biopsies (TB) are generally performed by MRI/Ultrasound (MRI/US) fusion. Compared to systematic biopsies (SB), this modifies the importance of pathological characteristics such as: number of positive biopsies, total length of tumor, length of tumor by biopsy and PNI.

Thereby concerning PNI, some studies show that PNI on systematic biopsies (SB) is an independent marker of aggressive features on Radical Prostatectomy (RP) (4–7) and is associated with cancer recurrence after treatment (2). In a recent study PNI was more frequently found with TB than with SB (11) but little is known about impact of PNI with TB.

The primary objective was to study the role of PNI on MRI/US fusion-guided TB as an independent pre-operative risk factor of Extra-Capsular Extension (ECE) on RP specimen for low or intermediate risk PCa. We also aimed to identify other risks factors of ECE disease.

Material and Methods

Ethics

According to French ethics rules, Local University Hospital Research Regulation allow us to use collected patient's data without approval of the Research Ethics Committee.

Inclusion and Exclusion Criteria

This is a monocentric non-interventional retrospective study from September 1st, 2016 to August 31th, 2020. All consecutive patients who underwent MRI/US fusion-guided TB in association with SB (initial diagnostic or active surveillance) in the study center, were recorded.

Only patients who then underwent RP in our center were included.

Patients with high-risk pre-operative features such as cTumor \geq T3 or capsule passed on biopsies, Prostate Specific Antigen (PSA) \geq 20, International Society of Urological Pathology (ISUP) \geq 4 (8,9) were excluded.

ECE was defined as pTumor \geq T3a on RP specimen.

Processing and Analysis of Prostate Biopsies and Radical Prostatectomies

The KOELIS Trinity[®] MRI/US fusion biopsies system was used systematically, with transrectal approach. TB were carried out in association with SB as recommended (1). At least 3 TB in each target were performed.

Laparoscopic or robot-assisted intraperitoneal approach were used. Iliac lymphadenectomy was carried out in case of ISUP \geq 3, or ISUP 2 with Briganti Score \geq 5% (10).

Biopsies and Surgeries were carried out by several surgeons trained in TB and intraperitoneal RP.

For anatomopathological analyzes, blocks from prostate needle biopsies and radical prostatectomies were formalin-fixed, paraffin-embedded and sectioned at 4 μ m intervals. All RP specimens were submitted in their entirety. Slides were stained with Hematoxylin Eosin

Saffron. PNI was defined by tumor in close proximity to nerve or tumor cells within any of the three layers of the nerve sheath (Epineurium, Perineurium, Endoneurium). (11)

The needle biopsy and the RP specimen analyzes were performed by several uropathologists from our pathology laboratory.

Patient's data collection

Pre-operative data were recorded regarding age at surgery, total PSA, clinical stage at digital rectal examination, MRI prostate volume estimated, MRI PI-RADS and index lesion size. Pathological features of biopsies were as following: ISUP on biopsies (the overall ISUP score for biopsies was based on the core with the highest ISUP score (12)) , number and percentage of positive biopsies, number and percentage of positive TB, total tissue length on biopsies, total cancer length and percentage of cancer length on biopsies (total cancer length/total tissue length), prostatic capsule invasion and PNI. Time between biopsies and surgery and D'amico risk Class were also specified.

After RP, the following data were recorded: whether lymphadenectomy was performed and if so, presence of positive lymph nodes (N1), pathological stage pTumor, ISUP and positive margin status.

MRI data were obtained from radiological report, from several radiologic center without central review.

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm SD for quantitative variables, number and percentage for qualitative variables.

Univariate analysis was carried out using Pearson's χ^2 or Fishers' exact tests as appropriate for qualitative variables, and analysis of variance ANOVA for quantitative variables. Multivariate analysis was carried out using logistic regression models. The logistic regression results are presented as OR with 95% CI. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

The primary endpoint was the link between PNI on biopsies (SB + TB) and ECE disease.

Secondary endpoint was to identify other risks factors of ECE disease.

Results

A total of 590 patients received TB for suspicious PCa or active surveillance.

RP was performed in 118 patients of whom 23 met exclusion criteria: 1 patient was cT3a, 9 patients had PSA > 20, 7 patients were ISUP 4 and 5 were ISUP 5, 5 patients had prostatic capsule passed.

Finally, 95 patients were included, 51 Organ Confined (OC) and 44 ECE. (Figure 1)

Pre-biopsies baseline characteristics are presented in Table 1.

There was no significant difference on age at biopsies. The mean age was 65,1 +/- 5,7 years (range 51-75).

PSA level was higher in ECE group ($p=0,04$), without clear clinical impact (9,0 +/- 3,7 in ECE versus 7,5 +/- 3,5 in OC). Clinical stage was different between the two groups, with more cT2 in ECE group ($p=0,014$).

There was no significant difference on MRI data between OC and ECE before surgery. The mean MRI Index Lesion Size was 13,2 +/- 5,8 mm, it was higher in ECE group (14,4 mm versus 12,2 mm) but not significantly. In OC group, three patients had TB while MRI was PIRADS I-II.

Biopsies Results are presented in Table 2.

There was no significant difference on biopsies main characteristics. The mean number of biopsies was 15,7 +/- 2,6 (range 8-23), with a median of 16. The mean number of targeted biopsies was 3,5 +/- 1,5 with a median of 3. The mean tissue length was 211,5 +/- 43,3 mm (range 107-336).

With univariate analysis, PNI was statistically higher in ECE group ($p=0,003$).

PNI was identified in 46 patients (48,4%). with Sensibility and Specificity of 68,2 % and 68,7 % for ECE, respectively. Positive Predictive Value was 65,2%, Negative Predictive Value was 71,4%. Overall accuracy was 68%.

As well ISUP was higher ($p=0,002$) in ECE group. Percentage of positive TB was significantly higher in ECE group ($p=0,007$), while percentage of positive biopsies was higher but not statistically significant ($p=0,11$). Percentage of cancer length on biopsies was higher in ECE group ($p=0,02$). There was more invasion of capsule on biopsies in ECE group ($p=0,04$).

Operative data are presented in Table 3.

Statistically significant difference was found between OC group and ECE group on number of lymphadenectomies. There were 26 lymphadenectomies (51%) in OC group, and 39 lymphadenectomies (88%) in ECE group. There was no difference in number of remove nodes. All positive lymphadenectomies (N1) were in ECE group. All patients with ISUP 4 were ECE. There were 15 patients (15,8%) with Positive Surgical Margins (PSM) in the study population. There were more PSM in ECE group but not significantly ($p=0,08$).

With multivariate analysis (Table 4) including PNI, PSA, Percentage of cancer length, Clinical stage, ISUP and Capsule invasion, three parameters were found to increase the risk of ECE : Perineural Invasion (OR = 0.187, 95% CI [0.054–0.576], $p = 0.005$), PSA (OR = 1,169, 95% CI [1,016–1,362], $p = 0.03$) and ISUP (OR = 0,196, 95% CI [0.062–0.558], $p = 0.01$).

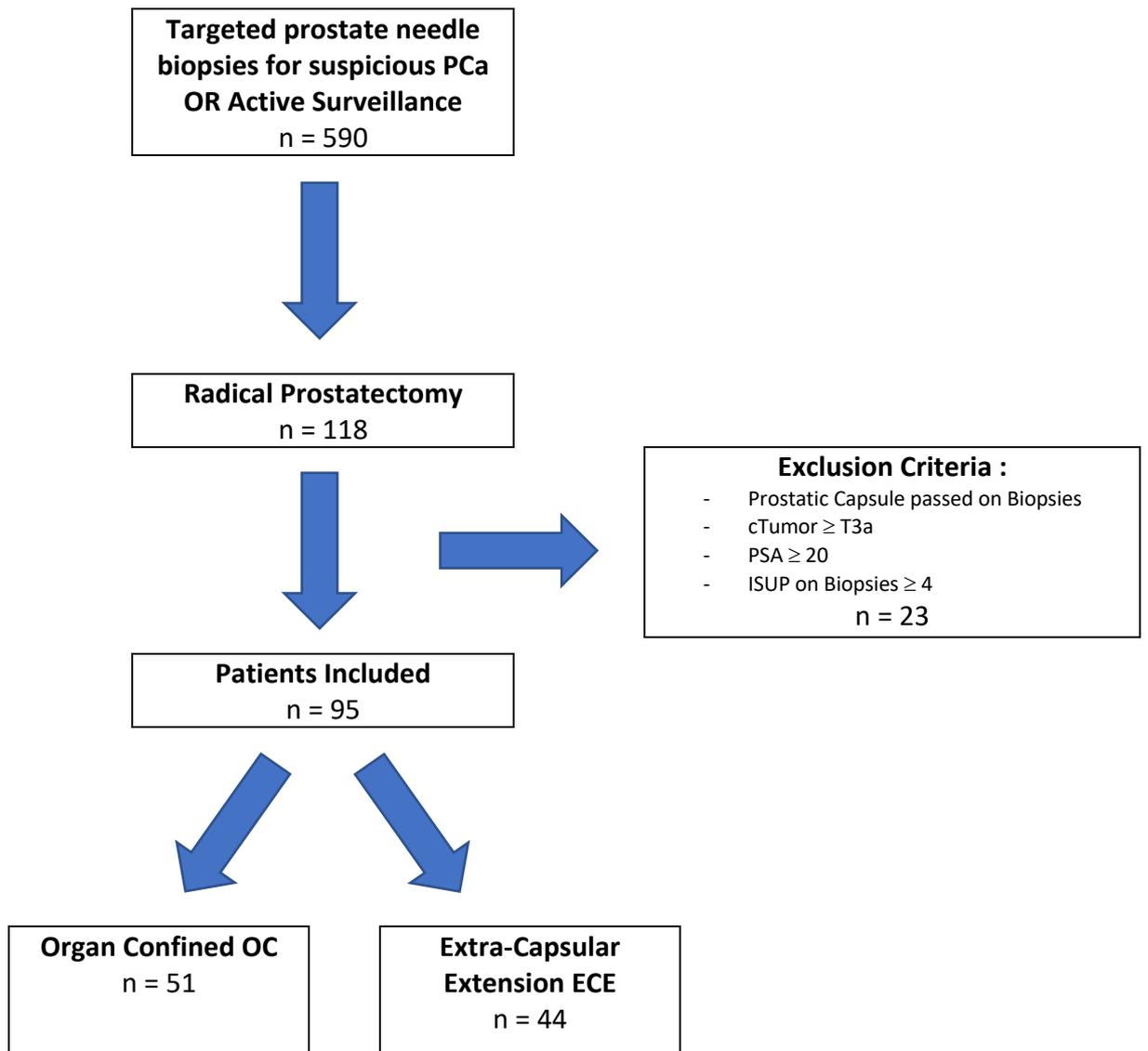


Figure 1. Flow Chart

	All (n=95)	OC (n=51)	ECE (n=44)	P
<i>Mean ± SD</i>				
Age at Biopsies	65,1 ± 5,7	64,6 ± 5,8	65,8 ± 5,5	0,31
Prostate Volume Estimate (cc)	48,9 ± 20,8	48,9 ± 18,7	49,0 ± 23,3	0,98
MRI Index Lesion Size (mm)	13,2 ± 5,8	12,2 ± 6,0	14,4 ± 3,7	0,08
PSA	8,2 ± 3,6	7,5 ± 3,5	9,0 ± 3,7	0,04
<i>n (%)</i>				
Clinical Stage				
- cT1	43 (45,3)	29 (56,9)	14 (31,8)	0,014
- cT2	52 (54,7)	22 (43,1)	30 (68,2)	
cT2a	28	14	14	
cT2b	23	8	15	
cT2c	1	0	1	
PIRADS IRM				
- I	1 (1,1)	1 (1,9)	0 (0)	0,143
- II	2 (2,1)	2 (3,9)	0 (0)	
- III	10 (10,5)	6 (11,8)	4 (9,1)	
- IV	37 (38,9)	23 (45,1)	14 (31,8)	
- V	39 (41,1)	16 (31,4)	23 (52,3)	
- Unknown	6 (6,3)	3 (5,9)	3 (6,8)	

Table 1. Pre-Biopsies Baseline characteristics

	All (n=95)	OC (n=51)	ECE (n=44)	p
	<i>Mean ± SD</i>			
Number of biopsies	15,7 ± 2,6	15,9 ± 2,9	15,3 ± 2,1	0,27
Number of targeted biopsies	3,5 ± 1,5	3,4 ± 1,5	3,7 ± 1,5	0,23
Total tissue length on biopsies (mm)	211,5 ± 43,3	212,8 ± 48,8	210,1 ± 37,2	0,77
Number of positive biopsies	6,9 ± 3,3	6,3 ± 3,1	7,4 ± 2,1	*
Percentage of positive biopsies (%)	44,6 ± 20,2	41,5 ± 19,3	48,1 ± 20,8	0,11
Number of positive targeted biopsies	2,5 ± 1,4	2,1 ± 1,4	3,0 ± 1,4	*
Percentage of positive targeted biopsies (%)	74,2 ± 33,7	65,7 ± 37,1	80 ± 26,5	0,007
Total cancer length on biopsies (mm)	33,3 ± 22,2	29,0 ± 21,6	38,3 ± 22,3	*
Percentage of cancer length (%)	16,1 ± 11,0	13,7 ± 9,5	18,9 ± 12,2	0,02
	<i>n (%)</i>			
ISUP Biopsies				
- 1	5 (5,2)	4 (7,8)	1 (2,3)	
- 2	53 (55,8)	35 (68,6)	18 (40,9)	0,002
- 3	37 (38,9)	12 (23,6)	25 (56,8)	
Capsule Biopsies				
- Not involved	39 (41,1)	35 (68,6)	21 (47,7)	
- Involved	56 (58,9)	16 (31,4)	23 (52,3)	0,04
Perineural Invasion	46 (48,4)	16 (31,4)	30 (68,2)	0,0003
D'Amico				
- Low	4 (4,2)	3 (5,9)	1 (2,3)	
- Medium	90 (94,7)	48 (94,1)	42 (95,4)	0,47
- High	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,3)	

Table 2. Biopsies Results

* Statistical Analysis Non Relevant

	All (n=95)	OC (n=51)	ECE (n=44)	p
<i>Mean ± SD</i>				
Time between biopsies and surgery (month)	3,8 ± 2,5	4,0 ± 2,7	3,6 ± 2,2	0,47
Prostate Weight (g)	63,0 ± 21,9	61,3 ± 20,8	65,0 ± 23,3	0,41
Number of remove nodes	19,2 ± 6,4	18,7 ± 6,4	19,6 ± 6,6	0,79
<i>n (%)</i>				
Lymphadenectomy	65 (68,4)	26 (51,0)	39 (88,6)	< 0,0001
- N1	7	0	7	
Pathological Stage				
- pT2	51 (53,7)	51	0	
pT2a	2	2		
pT2b	3	3		*
pT2c	46	46		
- pT3	44 (46,3)	0	44	
pT3a	30		30	
pT3b	14		14	
ISUP Prostatectomy				
- 1	4 (4,2)	4 (7,8)	0 (0)	
- 2	45 (47,4)	32 (62,8)	13 (29,6)	*
- 3	43 (45,3)	15 (29,4)	28 (63,6)	
- 4	3 (3,1)	0 (0)	3 (6,8)	
- 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Positive Surgical Margin PSM	15 (15,8)	5 (9,8)	10 (22,7)	0,08

Table 3. Operative Results

* Statistical Analysis not relevant

	OR (IC 95%)	p
PNI (No versus Yes)	0,187 (0,054 - 0,576)	0,005
PSA	1,169 (1,016 - 1,362)	0,03
Percentage of cancer length	6,359 (0,054 - 989,708)	0,45
Clinical Stage (T1c vs T2)	0,567(0,206 - 1,555)	0,27
ISUP Biopsies (1-2 vs 3)	0,196 (0,062 - 0,558)	0,01
Capsule Biopsies (Involved Vs Not Involved)	1,108 (0,317 - 3,748)	0,87

Table 4. Multivariate Analysis

Discussion

PNI is the process of neoplastic invasion of nerves. It is an underestimated way of tumor spread, while vascular and lymphatic channels are well accepted routes of metastatic spread (11,13).

Early hypothesis suggested that PNI represented perineural lymphatic invasion. Then, it represented tumor extension along tissue planes of least resistance. Finally, *Hassan et al* proved there are no lymphatics within the nerve sheath, and found several layers of collagen and basement membrane separating the inside of the nerve from the surrounding lesion (14). Further studies demonstrated that PNI may involve signaling interactions between tumor, nerve, and stroma cells. These interactions result in increased neurite formation, and tumor cell migration along neurite (11).

In prostate, nerve fibers cross capsule at posterolateral face, and join neurovascular bundles whom lie laterally in the rectal surface plane (15). Nerve-sparing is an important surgical challenge of prostatectomy, to keep continence and potency of patients. But oncological control must remain the main objective because PSM is a well-known prognostic factor of biochemical recurrence, as found by *Zhang et al* in a large meta-analyse (16).

With advent of MRI/US fusion guided TB, active surveillance in PCa management for low and intermediate risk PCa, and challenge of nerve-sparing, it seemed important to study predictive factors of ECE on prostatectomy specimen as PNI.

Baseline characteristics of the study population are consistent with the literature. Our results for mean PSA and ISUP on biopsies are more consistent with recent studies (17–19), than with older ones (20,21). It can be explained by the change of PCa management, with a bigger place of active surveillance for low risk.

Concerning the median number of TB, we found same results as recent studies (17), in agreement with recommendations (22) (12 SB with 4 TB by suspicious lesion, median of 16 cores, and mean of 3,5 TB in our study).

There were more PNI in comparison with literature. A systematic review by *Hardnen et al* in 2007 found 7 to 43% of PNI depending on studies, but it was only SB (2). *Gordetsky et al* reported PNI was more frequently found with MRI/US fusion-guided TB (23). Furthermore,

the number of cores increased since 2007, the standard program for SB consists of 12 cores, in association with TB that can explain the high percentage of PNI in our study (1).

There was no significant difference between our two groups on D'amico Risk Class, mainly used for PCa management (24).

About operative data, there were significantly more lymphadenectomies in ECE because ISUP 3 on biopsies was predominant in this group. For ISUP 2, the risk of lymph node invasion was based on Briganti Nomogram (using preoperative data as PSA, Clinical Stage, Biopsy data from 2016 to 2018, then PSA, Biopsy data and MRI data from 2018 to 2020) which was probably higher in ECE group (25,26).

This study found PNI on SB and TB with US/IRM fusion as an independent marker of ECE on prostatectomy specimens, with well-known factors PSA and ISUP.

PNI was associated with ECE in univariate and multivariate analysis.

Bastacky et al studied the link between PNI on SB and capsule invasion on prostatectomy. There was 68% of ECE. They found sensibility and specificity of 27% and 96% respectively. They found PPV and NPV of 93% and 37% respectively. Overall accuracy was 49% (4). In a population with 46 % of ECE, the current study found a greater overall accuracy of 68%.

Rubin et al found PNI on biopsies was associated with ISUP 4 or 5 on prostatectomy (20). It seems consistent with the current study, all patients with ISUP 4 or 5 were in ECE group, with higher percentage of PNI in this group. A large prospective study from *Lee et al* in 2007 found a significant association between PNI on SB and higher ISUP on RP by univariate, but not multivariate analysis (6). Furthermore, PNI was associated with higher tumor stage on RP by univariate and multivariate analysis, whatever initial risk group. They considered PNI as a marker of higher tumor volume, linked with percentage of positive biopsies.

Delataille et al found strong association between PNI on SB and tumor stage, with PSA and ISUP. No association was found between PNI and PSM (5).

For *Algaba et al*, the percentage of cores with cancer and the bilateral invasion are other predictive parameters of cancer with ECE (7). PNI was also predictive, but dependent of tumor volume.

Loeb et al found similar results to our study, PNI on SB was significantly associated with tumoral stage on RP pTumor > T2 (21). PNI was associated with a 3.12-fold increased hazard ratio for biochemical recurrence by univariate analysis. It was no longer significant after adjusting on PSA level, Clinical stage, and ISUP.

A recent study from *Truong et al* focused on PNI on TB, with a similar population, they found 28,4% of PNI on TB only, without any data about SB associated (17). According to this study, PNI was associated with early biochemical recurrence (but with a short follow-up of 6 months) and was an independent risk factor of ECE with PSA and Maximum Percentage of Core Invasion.

In the present study, PSA and ISUP were also predictive factors of ECE. Many studies found similar results (5,27–29). Clinical stage was significant by univariate analysis, as found in literature (24,27). It was not significant by multivariate analysis. This could be explained by the division of clinical stage in two classes only (T1 versus T2) for analysis model. But subclasses of T2 are important for risk classification.

Percentage of positives biopsies was not significantly higher in ECE. We could have separated these data into classes as *D'Amico et al* did (< or > 50% of positives biopsies) (30) or as in CAPRA score (< or > 33% of positives biopsies) (31). Some studies proved its association with unfavorable features on prostatectomy specimen (7,10,28) and with biochemical recurrence(28,30).

Percentage of positives TB and percentage of cancer length were both significantly higher in ECE. Percentage of positive TB was not included in multivariate analysis, while percentage of cancer length was included and seemed to be more interesting in current practice. However, it wasn't significant by multivariate analysis, it could be explained by a lack of power of the study, and large deviation around median (CI from 0,05 to 989).

The present study has several limitations.

First, the retrospective design leads to a risk of missing datas. However, datas collection from standardized reports limits the risk of data loss.

Then, we chose to conduct this study in common practice. MRI datas were analysed by several radiologists, without central review, but with the standardized PI-RADS classification (3). Biopsies and prostatectomies were carried out by several surgeons, with risk of interoperator variability although they were trained. Pathology analyses were made by several uropathologists, from a unique laboratory with standardized reports. It increased risks of bias but permitted generalizability of the results.

On the contrary, the single-institution design decreases external validity.

Analysis was only based on anatomopathological results, without direct clinical impact (as biochemical recurrence, recurrence free survival or overall survival). Impact on biochemical

recurrence was studied in our population. But there weren't enough events, with an important place of adjuvant radiotherapy for T3 disease at the time of the study.

However, it's known that pTumor \geq T3a is associated with increased risk of biochemical recurrence (32). An association between PNI and recurrence can be considered but further studies are needed to conclude.

The association between PNI and increased risk of ECE could have some repercussion on PCa management on daily practice. For favorable intermediate risk PCa, it could be more appropriate to propose prostatectomy or radiotherapy instead of active surveillance, if there is PNI on biopsies (33). As well, absence of PNI could lead to prefer less invasive treatment.

Then, patients with defavorable pre-operative features, as PNI on BP, should be informed that their disease may require multimodal treatment with radiotherapy after prostatectomy. Close monitoring of PSA after surgery may be required, without proposing adjuvant radiotherapy because it didn't show superiority compared to salvage radiotherapy (34).

It could also impact nerve-sparing indication. Presence of PNI on a side of prostate biopsies could be associated with ECE, and with risk of PSM in case of nerve-sparing. In the study, there were more PSM in ECE group, without being significant. However, *Rubin et al* didn't find more positive margins if PNI was associated with nerve-sparing (24).

Conclusion

Previously controversial, PNI on TB and SB seems to be associated with ECE. It should be considered in therapeutic decision for low and intermediate risk PCa, to propose the most appropriate treatment for patients.

References

1. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2020;30(12S):S136-251.
2. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: A systematic review. *Cancer.* 1 janv 2007;109(1):13-24.
3. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology.* sept 2019;76(3):340-51.
4. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship Between Perineural Tumor Invasion on Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Capsular Penetration in Clinical Stage B Adenocarcinoma of the Prostate: The American Journal of Surgical Pathology. *avr 1993;17(4):336-41.*
5. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* déc 1999;54(6):1039-43.
6. Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM. Perineural Invasion is a Marker for Pathologically Advanced Disease in Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* juill 2007;68(4):1059-64.
7. Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, Santaularia JM, Montañés R. Prognostic Parameters Other Than Gleason Score for the Daily Evaluation of Prostate Cancer in Needle Biopsy. *European Urology.* oct 2005;48(4):566-71.
8. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* janv 2016;14(1):19-30.
9. Sundi D, Wang VM, Pierorazio PM, Han M, Bivalacqua TJ, Ball MW, et al. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* mars 2014;17(1):57-63.
10. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *European Urology.* mars 2012;61(3):480-7.
11. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature. *Cancer.* 1 août 2009;115(15):3379-91.
12. 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. *American Journal of Surgical Pathology*. févr 2016;40(2):244-52.

13. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma. *Journal of Urology*. sept 1989;142(3):763-8.

14. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: An ultrastructural study. *The American Journal of Surgical Pathology*. avr 1980;4(2):143-8.

15. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise Localization of the Autonomic Nerves From the pelvic Plexus to the Corpora Caverosa: a Detailed Anatomical Study of the Adult Male Pelvis. *Journal of Urology*. févr 1985;133(2):207-12.

16. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Jiang Y, Yuan J. Positive surgical margin is associated with biochemical recurrence risk following radical prostatectomy: a meta-analysis from high-quality retrospective cohort studies. *World J Surg Onc*. déc 2018;16(1):124.

17. Truong M, Rais-Bahrami S, Nix JW, Messing EM, Miyamoto H, Gordetsky JB. Perineural invasion by prostate cancer on MR/US fusion targeted biopsy is associated with extraprostatic extension and early biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Human Pathology*. août 2017;66:206-11.

18. Zapala P, Dybowski B, Bres-Niewada E, Lorenc T, Powala A, Lewandowski Z, et al. Predicting side-specific prostate cancer extracapsular extension: a simple decision rule of PSA, biopsy, and MRI parameters. *Int Urol Nephrol*. sept 2019;51(9):1545-52.

19. Akan S, Ediz C, Temel MC, Ates F, Yilmaz O. Correlation of the Grade Group of Prostate Cancer according to the International Society of Urological Pathology (Isup) 2014 Classification between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Cancer Investigation*. 9 août 2021;39(6-7):521-8.

20. Rubin MA, Mucci NR, Manley S, Sanda M, Cushenberry E, Strawderman M, et al. Predictors of Gleason Pattern 4/5 Prostate Cancer on prostatectomy specimens: Can high grade tumor be predicted preoperatively? *Journal of Urology*. janv 2001;165(1):114-8.

21. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes?: Biopsy Perineural Invasion and Prostatectomy Outcomes. *BJU International*. juin 2010;105(11):1510-3.

22. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. févr 2021;79(2):243-62.

23. Gordetsky JB, Nix JW, Rais-Bahrami S. Perineural Invasion in Prostate Cancer Is More

Frequently Detected by Multiparametric MRI Targeted Biopsy Compared With Standard Biopsy. *American Journal of Surgical Pathology*. avr 2016;40(4):490-4.

24. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Cancer-Specific Mortality After Surgery or Radiation for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Managed During the Prostate-Specific Antigen Era. *JCO*. 1 juin 2003;21(11):2163-72.

25. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology*. oct 2017;72(4):632-40.

26. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *European Urology*. mars 2019;75(3):506-14.

27. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Walsh PC. Correlation of Clinical Stage, Serum Prostatic Acid Phosphatase and Preoperative Gleason Grade with Final Pathological Stage in 275 Patients with Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *Journal of Urology*. juill 1987;138(1):92-8.

28. Vira MA, Tomaszewski JE, Hwang W-T, D'Amico AV, Whittington R, Vanarsdalen K, et al. Impact of the percentage of positive biopsy cores on the further stratification of primary grade 3 and grade 4 Gleason score 7 tumors in radical prostatectomy patients. *Urology*. nov 2005;66(5):1015-9.

29. Gorin MA, Chalfin HJ, Epstein JI, Feng Z, Partin AW, Trock BJ. Predicting the Risk of Non-organ-confined Prostate Cancer When Perineural Invasion Is Found on Biopsy. *Urology*. mai 2014;83(5):1117-21.

30. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M, et al. Impact of the Percentage of Positive Prostate Cores on Prostate Cancer-Specific Mortality for Patients With Low or Favorable Intermediate-Risk Disease. *JCO*. 15 sept 2004;22(18):3726-32.

31. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk Assessment for Prostate Cancer Metastasis and Mortality at the Time of Diagnosis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 16 juin 2009;101(12):878-87.

32. Swanson GP, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: Risk factors for failure and death. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. mars 2007;25(2):110-4.

33. Zumsteg ZS, Chen Z, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. Number of Unfavorable Intermediate-Risk Factors Predicts Pathologic Upstaging and Prostate Cancer-Specific Mortality Following Radical Prostatectomy: Results From the SEARCH Database: Number of Unfavorable IR Prostate CA Factors. *Prostate*. févr 2017;77(2):154-63.

34. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet*. oct 2020;396(10260):1422-31.

DISCUSSION DE L'ARTICLE

L'EPN est le processus d'invasion néoplasique des nerfs. Il s'agit d'une voie de dissémination tumorale sous-estimée, alors que les chaînes ganglionnaires et vasculaires sont des voies de dissémination métastatique reconnues (9,10).

Les premières hypothèses suggéraient que l'EPN représentait l'invasion lymphatique périnerveuse, puis l'extension tumorale le long de plans tissulaires de moindre résistance. Finalement, *Hassan et al* ont prouvé qu'il n'y avait pas de lymphatique dans la gaine nerveuse, et ont trouvé plusieurs couches résistantes de collagènes et de membrane basale séparant l'intérieur du nerf de la lésion environnante (11).

D'autres études ont démontré que l'EPN implique des interactions de signalisation entre les cellules tumorales, nerveuses et stromales. Ces interactions entraînent une formation accrue de neurites et une migration des cellules le long des neurites, à l'origine de la dissémination tumorale (9).

Dans la prostate, les branches nerveuses traversent la capsule à la face postéro-latérale et se réunissent dans les bandelettes neurovasculaires qui cheminent latéralement dans le plan de la surface rectale (12). La préservation nerveuse est un défi chirurgical important, pour la continence et les fonctions érectiles du patient. Cependant le contrôle oncologique reste l'objectif principal. En effet, *Zhang et al* ont montré dans une large méta-analyse qu'une marge chirurgicale positive (MCP) était un facteur reconnu de récurrence biochimique (13).

Ces dernières années ont été marquées par l'avènement des biopsies ciblées avec fusion Echographie/IRM logicielle, l'augmentation de la surveillance active du CaP de risque faible et intermédiaire, et le challenge de la préservation nerveuse. Il semblait donc important d'étudier les facteurs prédictifs d'EEC sur pièce de PR, comme l'EPN, dans l'objectif de proposer au patient un traitement adapté à sa maladie.

Les caractéristiques de base de la population de l'étude sont en accord avec la littérature. Nos résultats concernant le PSA et l'ISUP étaient semblables à ceux retrouvés dans la littérature récente (14–16). Nous avons cependant retrouvé des moyennes plus élevées que les anciennes études (17,18). Cela peut s'expliquer par les changements de prise en charge du CaP, avec une place plus importante pour la surveillance active dans le CaP de faible risque.

Le nombre médian de biopsies ciblées était semblable dans la littérature récente (14), et en accord avec les recommandations (12 BP systématiques avec 4 BP ciblées par lésion suspecte selon les recommandations, médiane de 16 BP dans notre étude, avec une moyenne de 3,5 BP ciblées) (19).

Nous avons trouvé plus d'EPN (48,4%) que dans la littérature. Une revue systématique d'*Harnden et al* en 2007, portant seulement sur les BP systématiques, retrouvait 7 à 43% d'EPN (2). Cependant, *Gordetsky et al* ont montré récemment que l'EPN était détecté plus fréquemment avec les BP ciblées avec fusion échographie/IRM (8). De plus, le nombre de prélèvement a augmenté depuis 2007, avec 12 BP systématiques associées à des BP ciblées, ce qui peut expliquer le pourcentage plus élevé d'EPN dans notre étude (1). Par ailleurs, il n'existe pas de données dans la littérature concernant la capacité de détection de l'EPN des BP systématiques réalisées avec fusion échographie/IRM.

Sur les données opératoires, il y avait significativement plus de curage ganglionnaire dans le groupe EEC, en lien avec la présence majoritaire d'ISUP 3. Pour les patients ISUP 2, le risque d'envahissement ganglionnaire était basé sur le nomogramme de Briganti (utilisant le PSA, le TR et les données biopsiques de 2016 à 2018, puis le PSA, les données IRM et les données biopsiques de 2018 à 2020), avec un score probablement plus haut dans le groupe EEC (20,21).

Notre étude a montré que l'EPN sur BP systématiques et ciblées avec fusion échographie-IRM logicielle était un marqueur indépendant d'EEC sur prostatectomie, avec le PSA et l'ISUP.

L'EPN était associé à l'EEC en analyse univariée et multivariée.

Bastacky et al ont étudié le lien entre EPN sur BP systématiques et envahissement capsulaire sur prostatectomie (4). Leur population présentait 68 % d'EEC. Ils ont trouvé une sensibilité et une spécificité de 27% et 96% respectivement, avec une Valeur Prédictive Positive et une Valeur Prédictive Négative de 93% et 37% respectivement. Le taux d'exactitude était de 49%. Notre étude retrouvait un taux d'exactitude de 68%, dans une population avec 46% d'EEC.

Rubin et al ont retrouvé une association entre EPN sur BP et ISUP 4 ou 5 sur prostatectomie (17). Cela semble en accord avec nos résultats puisque tous les ISUP 4 et 5 étaient dans le groupe EEC, avec un plus haut pourcentage d'EPN. Une large étude prospective réalisée par *Lee et al* en 2007 a trouvé une association entre EPN et ISUP élevé en analyse univariée, mais non significatif en analyse multivariée (6). L'EPN était associé à un plus haut grade tumoral, indépendamment du groupe de risque initial. Ils considéraient l'EPN comme marqueur de haut volume tumoral, en lien avec le pourcentage de BP positives.

Delataille et al ont mis en évidence une association forte entre EPN sur BP systématiques et stade tumoral sur prostatectomie, avec le PSA et l'ISUP. Ils n'ont pas trouvé d'association entre EPN et marge chirurgicale (5).

Pour *Algaba et al*, le pourcentage de BP positives et l'atteinte bilatérale sur les biopsies sont d'autres facteurs prédictifs d'EEC (7). L'EPN était aussi prédictif, mais dépendant du volume tumoral.

Loeb et al ont montré des résultats similaires à ceux de notre étude, l'EPN sur BP était associé de manière significative au stade tumoral final pTumor > T2 (18). L'EPN était associé à une multiplication par 3,12 du hazard ratio de récurrence biochimique en analyse univariée, sans être significatif après ajustement sur le PSA, le stade clinique, et l'ISUP.

Une étude récente de *Truong et al* s'intéressait à l'EPN sur BP ciblées, avec une population comparable, et retrouvait seulement 24,8% d'EPN, sans données sur les BP systématiques associées (14). Selon cette étude, l'EPN était associé à une récurrence biochimique précoce (mais avec une courte durée de suivi de 6 mois), et était un facteur de risque indépendant d'EEC, avec le PSA et le Pourcentage Maximal d'Envahissement tumoral sur une biopsie.

Dans notre étude, le PSA et l'ISUP étaient également des facteurs prédictifs d'EEC. Plusieurs études retrouvaient des résultats concordants (5,22–24). Le stade clinique était significatif en analyse univariée, comme retrouvé dans la littérature (22,25), mais non significatif en multivariée. Cela peut s'expliquer par la répartition du stade tumoral en 2 classes seulement (T1 vs T2) pour simplifier notre modèle d'analyse, alors que les différentes subdivisions du stade T2 sont importantes pour la classification du risque.

Le pourcentage de BP positives n'était pas plus élevé dans le groupe EEC. Il aurait pu être intéressant de créer des classes comme dans l'étude de *d'Amico et al* (< ou > 50% de BP positives) (26), ou comme dans le CAPRA Score (< ou > 33% de BP positives) (27). Plusieurs études ont prouvé son association avec des critères défavorables sur pièce de prostatectomie (7,23,28), et avec un risque majoré de récurrence biochimique (23,26).

Le pourcentage de BP ciblées positives, et le pourcentage de longueur tumorale étaient significativement plus élevés dans le groupe EEC en analyse univariée. Les deux critères étant potentiellement liés, nous avons choisi d'inclure seulement le pourcentage de longueur tumorale qui nous semblait plus intéressant en pratique. Cependant, le résultat n'était pas significatif en analyse multivariée, pouvant être expliqué par un manque de puissance de l'étude et une large déviation autour de la médiane (IC 0,05 à 989).

Notre étude présente plusieurs limites.

Le design rétrospectif induit un risque de données manquantes, bien que la récupération des données dans les compte-rendus standardisés limite ce risque.

Nous avons choisi de mener cette étude en pratique courante. Les données IRM étaient analysées par différents radiologues, sans relecture centralisée, mais avec la classification PI-RADS standardisée (3). Les BP et les prostatectomies étaient réalisées par plusieurs chirurgiens, avec des risques de variabilité inter-opérateurs. Les analyses anatomopathologiques étaient réalisées par différents praticiens du laboratoire du CHU de Dijon, avec des rapports standardisés. Ce choix d'étude en pratique courante induit des risques de biais, mais permet de généraliser nos résultats.

En revanche, le caractère monocentrique de l'étude diminue la validité externe.

L'analyse était seulement basée sur des résultats anatomopathologiques, sans impact clinique (comme la récurrence biochimique, la survie sans récurrence ou la survie globale). Nous avons tenté d'évaluer l'impact sur la récurrence biochimique, avec trop peu d'évènement et une place importante de la radiothérapie adjuvante pour les tumeurs T3 au moment de l'étude. Il est pourtant reconnu qu'un stade tumoral pTumor \geq T3a est associé à un risque augmenté de récurrence biochimique (29). Il est donc possible d'envisager une association entre EPN et récurrence biochimique, mais d'autres études sont nécessaires.

L'association entre EPN et EEC pourrait avoir un impact sur la gestion de CaP au quotidien.

Pour un CaP de risque intermédiaire favorable (30), la prostatectomie ou la radiothérapie pourraient être plus appropriées que la surveillance active en cas d'EPN sur les BP.

Ensuite, les patients présentant des critères pré-opératoires défavorables, comme l'EPN, devraient être informés que leur pathologie peut nécessiter un traitement multimodal, avec potentielle radiothérapie après prostatectomie. Une surveillance rapprochée du PSA post-opératoire serait nécessaire, sans proposer de radiothérapie adjuvante puisque celle-ci n'a pas montré sa supériorité par rapport à la radiothérapie de rattrapage (31).

Les indications de préservation nerveuse lors de la prostatectomie pourraient également être modifiées. La présence d'EPN sur l'un des lobes lors des BP pourrait être associée à un risque plus important d'EEC sur ce lobe prostatique, majorant le risque de MCP en cas de préservation nerveuse. Dans notre étude, le taux de MCP était plus important dans le groupe EEC, sans significativité. Cependant, *Rubin et al* n'ont pas retrouvé plus de MCP en cas de préservation nerveuse associée à la présence d'EPN sur les BP (17).

THESE SOUTENUE PAR Mr DALIN THIBAUD

CONCLUSIONS

Bien qu'antérieurement controversé, l'engainement péri-nerveux sur biopsies prostatiques ciblées et standards semble être un facteur de risque pré-opératoire d'extension extra-prostatique sur prostatectomie pour le cancer de prostate de risque faible et intermédiaire, et devrait être une information importante à inclure dans la décision thérapeutique, afin de proposer au patient le traitement le plus approprié.

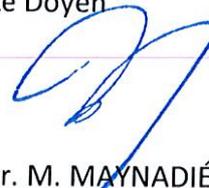
Le Président du jury,



Pr.

W. M. I. U.

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 23 MARS 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2020;30(12S):S136-251.
2. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: A systematic review. *Cancer.* 1 janv 2007;109(1):13-24.
3. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology.* sept 2019;76(3):340-51.
4. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship Between Perineural Tumor Invasion on Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Capsular Penetration in Clinical Stage B Adenocarcinoma of the Prostate: *The American Journal of Surgical Pathology.* avr 1993;17(4):336-41.
5. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* déc 1999;54(6):1039-43.
6. Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM. Perineural Invasion is a Marker for Pathologically Advanced Disease in Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* juill 2007;68(4):1059-64.
7. Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, Santaularia JM, Montañés R. Prognostic Parameters Other Than Gleason Score for the Daily Evaluation of Prostate Cancer in Needle Biopsy. *European Urology.* oct 2005;48(4):566-71.
8. Gordetsky JB, Nix JW, Rais-Bahrami S. Perineural Invasion in Prostate Cancer Is More Frequently Detected by Multiparametric MRI Targeted Biopsy Compared With Standard Biopsy. *American Journal of Surgical Pathology.* avr 2016;40(4):490-4.
9. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature. *Cancer.* 1 août 2009;115(15):3379-91.
10. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma. *Journal of Urology.* sept 1989;142(3):763-8.
11. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: An ultrastructural study. *The American Journal of Surgical Pathology.* avr 1980;4(2):143-8.
12. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise Localization of the Autonomic Nerves From the pelvic Plexus to the Corpora Cavernosa: a Detailed Anatomical

Study of the Adult Male Pelvis. *Journal of Urology*. févr 1985;133(2):207-12.

13. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Jiang Y, Yuan J. Positive surgical margin is associated with biochemical recurrence risk following radical prostatectomy: a meta-analysis from high-quality retrospective cohort studies. *World J Surg Onc*. déc 2018;16(1):124.
14. Truong M, Rais-Bahrami S, Nix JW, Messing EM, Miyamoto H, Gordetsky JB. Perineural invasion by prostate cancer on MR/US fusion targeted biopsy is associated with extraprostatic extension and early biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Human Pathology*. août 2017;66:206-11.
15. Zapała P, Dybowski B, Bres-Niewada E, Lorenc T, Powała A, Lewandowski Z, et al. Predicting side-specific prostate cancer extracapsular extension: a simple decision rule of PSA, biopsy, and MRI parameters. *Int Urol Nephrol*. sept 2019;51(9):1545-52.
16. Akan S, Ediz C, Temel MC, Ates F, Yilmaz O. Correlation of the Grade Group of Prostate Cancer according to the International Society of Urological Pathology (Isup) 2014 Classification between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Cancer Investigation*. 9 août 2021;39(6-7):521-8.
17. Rubin MA, Mucci NR, Manley S, Sanda M, Cushenberry E, Strawderman M, et al. Predictors of Gleason Pattern 4/5 Prostate Cancer on prostatectomy specimens: Can high grade tumor be predicted preoperatively? *Journal of Urology*. janv 2001;165(1):114-8.
18. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes?: Biopsy Perineural Invasion and Prostatectomy Outcomes. *BJU International*. juin 2010;105(11):1510-3.
19. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. févr 2021;79(2):243-62.
20. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology*. oct 2017;72(4):632-40.
21. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *European Urology*. mars 2019;75(3):506-14.
22. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Walsh PC. Correlation of Clinical Stage, Serum Prostatic Acid Phosphatase and Preoperative Gleason Grade with Final Pathological Stage in 275 Patients with Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *Journal of Urology*. juill 1987;138(1):92-8.

23. Vira MA, Tomaszewski JE, Hwang W-T, D'Amico AV, Whittington R, Vanarsdalen K, et al. Impact of the percentage of positive biopsy cores on the further stratification of primary grade 3 and grade 4 Gleason score 7 tumors in radical prostatectomy patients. *Urology*. nov 2005;66(5):1015-9.
24. Gorin MA, Chalfin HJ, Epstein JI, Feng Z, Partin AW, Trock BJ. Predicting the Risk of Non-organ-confined Prostate Cancer When Perineural Invasion Is Found on Biopsy. *Urology*. mai 2014;83(5):1117-21.
25. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Cancer-Specific Mortality After Surgery or Radiation for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Managed During the Prostate-Specific Antigen Era. *JCO*. 1 juin 2003;21(11):2163-72.
26. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M, et al. Impact of the Percentage of Positive Prostate Cores on Prostate Cancer-Specific Mortality for Patients With Low or Favorable Intermediate-Risk Disease. *JCO*. 15 sept 2004;22(18):3726-32.
27. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk Assessment for Prostate Cancer Metastasis and Mortality at the Time of Diagnosis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 16 juin 2009;101(12):878-87.
28. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *European Urology*. mars 2012;61(3):480-7.
29. Swanson GP, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: Risk factors for failure and death. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. mars 2007;25(2):110-4.
30. Zumsteg ZS, Chen Z, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. Number of Unfavorable Intermediate-Risk Factors Predicts Pathologic Upstaging and Prostate Cancer-Specific Mortality Following Radical Prostatectomy: Results From the SEARCH Database: Number of Unfavorable IR Prostate CA Factors. *Prostate*. févr 2017;77(2):154-63.
31. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet*. oct 2020;396(10260):1422-31.

TITRE DE LA THESE :

L'engainement péri-nerveux à l'heure des biopsies prostatiques ciblées, marqueur indépendant d'extension extra-capsulaire sur pièce de prostatectomie.

Perineural invasion in the age of targeted prostate biopsies, independent marker for extra-capsular extension on radical prostatectomy.

AUTEUR : DALIN THIBAUD

RESUME :

Le cancer de prostate (CaP) localisé est une maladie hétérogène. L'engainement péri-nerveux (EPN) est un marqueur d'agressivité controversé, peu étudié depuis l'avènement des biopsies prostatiques (BP) ciblées avec fusion IRM. L'objectif primaire était de montrer que l'EPN sur BP (systématiques et ciblées) est un facteur de risque indépendant d'extension extra-capsulaire (EEC) sur prostatectomie, pour les CaP de risque faible ou intermédiaire selon d'Amico. L'objectif secondaire était d'identifier d'autres facteurs de risque d'EEC.

Ont été inclus, de manière monocentrique et rétrospective (2016-2020), les patients ayant eu des biopsies prostatiques systématiques et ciblées avec fusion Échographie-IRM, puis une prostatectomie. Des données pré-opératoires cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ainsi que des données opératoires anatomopathologiques ont été recueillies pour chaque patient.

51 patients présentaient un CaP confiné, 44 présentaient une EEC.

L'EPN était présent chez 46 patients (48,4%), identifié comme facteur de risque indépendant d'EEC sur prostatectomie, en analyse univariée ($p=0,003$) et multivariée ($p=0,005$).

Le PSA et l'ISUP était également des marqueurs indépendants d'EEC. Le pourcentage de longueur tumorale (longueur tumorale totale/longueur biopsique totale), le stade clinique (toucher rectal), ainsi que l'atteinte capsulaire sur les BP, significatifs en analyse univariée, n'étaient pas associés à l'EEC en analyse multivariée.

L'association entre EPN et augmentation du risque d'EEC pourrait avoir un impact sur la gestion du CaP de risque faible ou intermédiaire au quotidien.

MOTS-CLES : CANCER DE PROSTATE LOCALISE, BIOPSIES PROSTATIQUES CIBLEES, FUSION ECHOGRAPHIE/IRM, ENGAINEMENT PERI-NERVEUX, EXTENSION EXTRA-CAPSULAIRE.