

**UN PARTENARIAT DE :**

Groupe d'étude en oncologie du québec  
(GEOQ)

Direction québécoise de cancérologie  
(DQC) du Ministère de la Santé et des  
Services sociaux

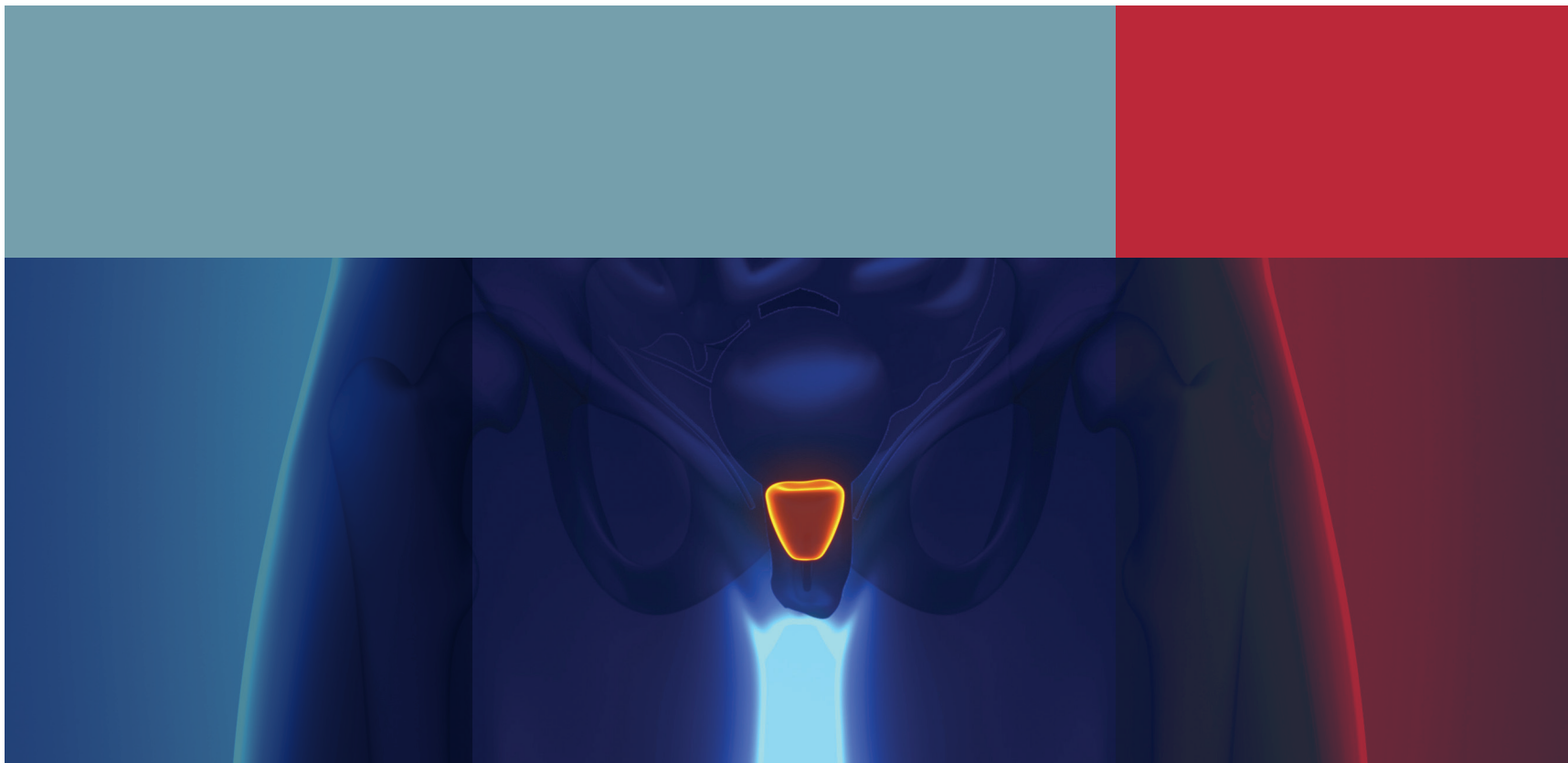
Institut national d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

ALGORITHMES D'INVESTIGATION,  
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

# CANCER DE LA PROSTATE

Juillet 2015





ALGORITHMES D'INVESTIGATION,  
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

# CANCER DE LA PROSTATE

Juillet 2015

## DÉPÔT LÉGAL

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015  
Bibliothèque et Archives Canada, 2015  
ISBN 978-2-550-73629-5 (PDF)

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

© Gouvernement du Québec, 2015

## Comité organisateur

D<sup>r</sup> Fred Saad, urologue, Hôpital Saint-Luc, CHUM, président

D<sup>r</sup> Armen Aprikian, urologue, Hôpital général de Montréal

D<sup>re</sup> Carole Lambert, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Mathieu Latour, pathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hémato-oncologue médical, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, président du GEOQ

D<sup>r</sup> Éric Lévesque, hémato-oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> André-Guy Martin, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

## Rédaction et coordination

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS (jusqu'au 2 juillet 2014)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M<sup>me</sup> Marie-Christine Paquin, Ph. D., professionnelle scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer de la prostate.*

Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2015 430p.

L'INESSS et le GEOQ remercient les membres de leur personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

### **Participants à la rencontre consensuelle du 24 mai 2014**

D<sup>r</sup> Lorne Aaron, urologue, Hôpital Charles-Le Moyne

D<sup>r</sup> Abdenour Nabid, radio-oncologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

D<sup>re</sup> Roula Albadine, radio-oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Denis Allard, urologue, Clinique urologique des Laurentides

D<sup>r</sup> Joffre Allard, hémato-oncologue, Centre hospitalier régional de Rimouski

D<sup>r</sup> Armen Aprikian, urologue, Hôpital général de Montréal

D<sup>r</sup> Jean-Paul Bahary, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Louis Bégin, anatomopathologiste, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D<sup>r</sup> Redouane Bettahar, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Rimouski

<sup>1</sup>M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

<sup>1</sup>M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Fadi Brimo, anatomopathologiste, Hôpital général de Montréal

D<sup>r</sup> Michel Carmel, urologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

D<sup>r</sup> Jean Cossette, urologue, Polyclinique Médicale Concorde, Laval

D<sup>r</sup> Jean-Luc Dionne, hémato-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Benoit Duclos, urologue, CSSS de Gatineau

D<sup>r</sup> Thierry Dujardin, urologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>re</sup> Nadia Ekindi Ndongo, uropathologiste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D<sup>r</sup> Assaad El-Hakim, urologue, Hôpital général du Lakeshore

D<sup>r</sup> Yves Fradet, urologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>re</sup> Isabelle Gauthier, radio-oncologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

<sup>1</sup>Mme Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS (jusqu'au 2 juillet 2014)

D<sup>re</sup> Marie-Paule Jammal, urologue, Polyclinique Médicale Concorde, Laval

D<sup>re</sup> Marjory Jolicœur, radio-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne

D<sup>r</sup> Pierre I. Karakiewicz, urologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Wassim Kassouf, urologue, Hôpital général de Montréal

D<sup>re</sup> Carole Lambert, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Mme Brigitte Larocque, agente de recherche de l'UETMIS du CHU de Québec

D<sup>r</sup> Mathieu Latour, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Thierry Lebeau, chirurgien urologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Michel Hugue Lebel, urologue, Centre hospitalier régional de Rimouski

<sup>1</sup> Membre du CEPO

### **Participants à la rencontre consensuelle du 24 mai 2014 (suite)**

D<sup>r</sup> Jean-Baptiste Lattouf, urologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hémato-oncologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, président du GEOQ

<sup>1</sup>Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Éric Lévesque, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> Luc Marchand, urologue, Pavillon Sainte-Marie, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

D<sup>r</sup> André-Guy Martin, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> Gary Mok, radio-oncologue, Centre intégré de cancérologie (CSSS de Laval)

Mme Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, Direction québécoise de cancérologie

D<sup>r</sup> Tamin Niazi, radio-oncologue, Hôpital général juif

D<sup>r</sup> Thu Van Nguyen, radio-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

D<sup>r</sup> Damien Olivié, radiologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Jean-Benoît Paradis, urologue, Complexe hospitalier de la Sagamie, Chicoutimi

<sup>1</sup>Mme Marie-Christine Paquin, Ph. D., professionnelle scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> Raghu Rajan, hémato-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D<sup>r</sup> Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS du CHU de Québec

D<sup>r</sup> Fred Saad, urologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Robert Sabbagh, urologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D<sup>re</sup> Catherine Sperlich, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne

D<sup>r</sup> Daniel Taussky, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>re</sup> Marie Vanhuysse, hémato-oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D<sup>r</sup> Peter Vavassis, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Éric Vigneault, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

D<sup>r</sup> Michael Yassa, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

<sup>1</sup> Membre du CEPO

## COMITÉ DE L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES EN ONCOLOGIE (CEPO)

### Direction

D<sup>r</sup> Félix Couture, président, hémato-oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> Ghislain Cournoyer, vice-président, hémato-oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

### Membres

M<sup>me</sup> Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Jean-Sébastien Aucoin, hémato-oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M<sup>me</sup> Vanessa Dufour, Ph. D., professionnelle scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Hugo Garneau, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hémato-oncologue médical, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, représentant du GEOQ

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM

D<sup>r</sup> Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

D<sup>r</sup> Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M<sup>me</sup> Marie-Christine Paquin, Ph. D., professionnel scientifique – CEPO, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Raghu Rajan, hémato-oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D<sup>r</sup> Benoît Samson, hémato-oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain-Charles-Le Moyne)

**Design graphique :** Anne Delson, Kanaal Design Communication inc.

**Infographie :** Amanda Jekums

**Révision linguistique :** Révision Littera Plus

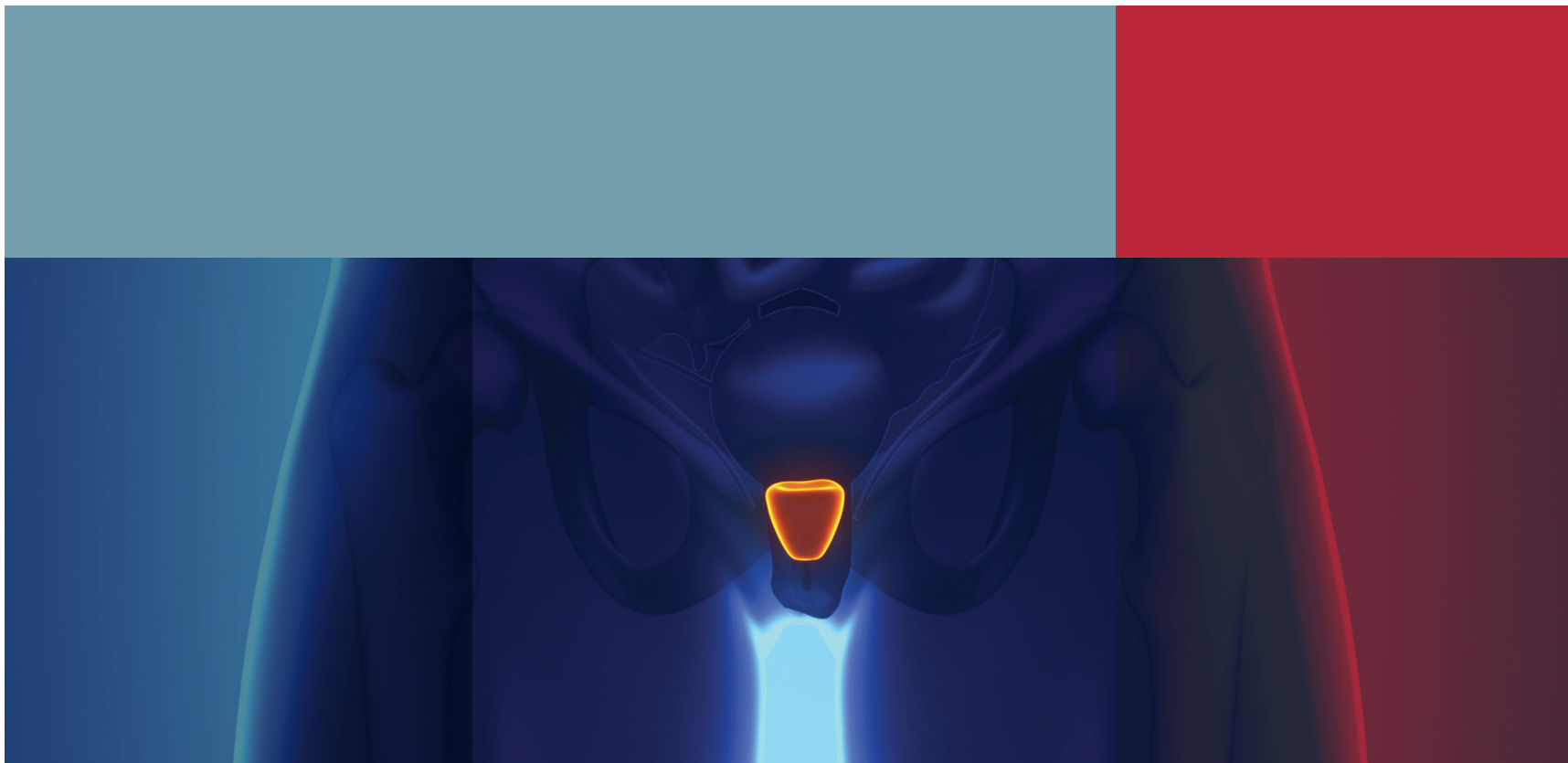
**Soutien documentaire :** Micheline Paquin, tech. doc.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction</b>	<b>1</b>	<b>Données probantes et discussion</b>	<b>38</b>
<b>Algorithmes</b>	<b>4</b>	3.1 Généralités	39
1.1 Algorithmes d'investigation, du traitement et du suivi Cancer de la prostate	5	3.2 Pathologie	50
1.2 Algorithme général	6	3.3 Imagerie et stadification	71
1.3 Maladie localisée : risque très faible et faible	7	3.4 Surveillance active	84
1.4 Maladie localisée : risque intermédiaire	8	3.5 Chirurgie	105
1.5 Maladie localisée : risque élevé	9	3.6 Traitements néoadjuvants et adjuvants à la prostatectomie radicale	154
1.6 Évaluation postopératoire	10	3.7 Radiothérapie radicale	166
1.7 Récidive après radiothérapie radicale	11	3.8 Cancer de la prostate localisé	206
1.8 Récidive après prostatectomie radicale	12	3.9 Récidive après une thérapie radicale	220
1.9 Maladie avancée ou métastatique sensible à la castration	13	3.10 Traitement systémique	256
1.10 Maladie métastatique et résistante à la castration	14	3.11 Soins de soutien	308
<b>Recommandations pour la pratique clinique</b>	<b>15</b>	<b>Protocoles de traitements systémiques</b>	<b>327</b>
2.1 Généralités	16	<b>Annexe</b>	<b>333</b>
2.2 Pathologie	17	<b>Références</b>	<b>371</b>
2.3 Imagerie et stadification	19		
2.4 Surveillance active	20		
2.5 Chirurgie	22		
2.6 Traitements néoadjuvants et adjuvants à la prostatectomie radicale	25		
2.7 Radiothérapie radicale	26		
2.8 Cancer de la prostate localisé	29		
2.9 Récidive après une thérapie radicale	30		
2.10 Traitements systémiques	32		
2.11 Soins de soutien	36		














# INTRODUCTION

### Utilisation du document

Le document est divisé en trois parties principales. D'abord, des algorithmes décisionnels sont présentés. Ensuite, les principales recommandations sont rapportées par thématique. Enfin, le lecteur trouvera dans la troisième et dernière section un résumé plus détaillé des principales données probantes (disponibles en date du 4 mars 2015) et des éléments de discussion qui ont mené au consensus soutenant les algorithmes et les recommandations formulées. Cette section permettra au lecteur d'évaluer la qualité et la force des données probantes appuyant les recommandations. Des liens cliquables sont présents dans l'ensemble du document et ils permettent de faire le pont entre chacune des sections. Ainsi, à partir d'une thématique dans un algorithme, il est possible de naviguer rapidement vers les recommandations et les données probantes sous-jacentes.

**Les recommandations proposées dans ce document sont modulées par les meilleures données probantes disponibles et elles ne prennent pas en considération les aspects se rapportant aux retombées sur le système de santé (économiques et organisationnelles).**

### Code de couleur

-  Pathologie
-  Évaluation par techniques d'imagerie et autres modalités cliniques (examen physique, symptômes, laboratoire d'hématologie) de la stadification initiale, du suivi et de l'évaluation des réponses aux traitements ou de la progression post-traitement.
-  Surveillance
-  Chirurgie et autres interventions de nature chirurgicale
-  Traitement systémique : chimiothérapie adjuvante, hormonothérapie, thérapie ciblée etc., tant adjuvante que palliative
-  Radiothérapie
-  Soins de soutien
-  Autres types d'intervention ne correspondant pas aux domaines précédents
-  Interventions multimodales

### **Objectifs du projet**

Conformément à sa mission de promotion de la communication et de la coopération entre les différents professionnels pratiquant en oncologie au Québec, le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) a entrepris au printemps 2014 des travaux concernant l'élaboration d'algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi pour le cancer de la prostate, qui devaient refléter à la fois la pratique du Québec et les meilleures données probantes disponibles. Le GEOQ s'est étroitement associé au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour l'élaboration de ce guide. Les travaux ont été réalisés avec le soutien de la Direction québécoise de cancérologie (DQC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

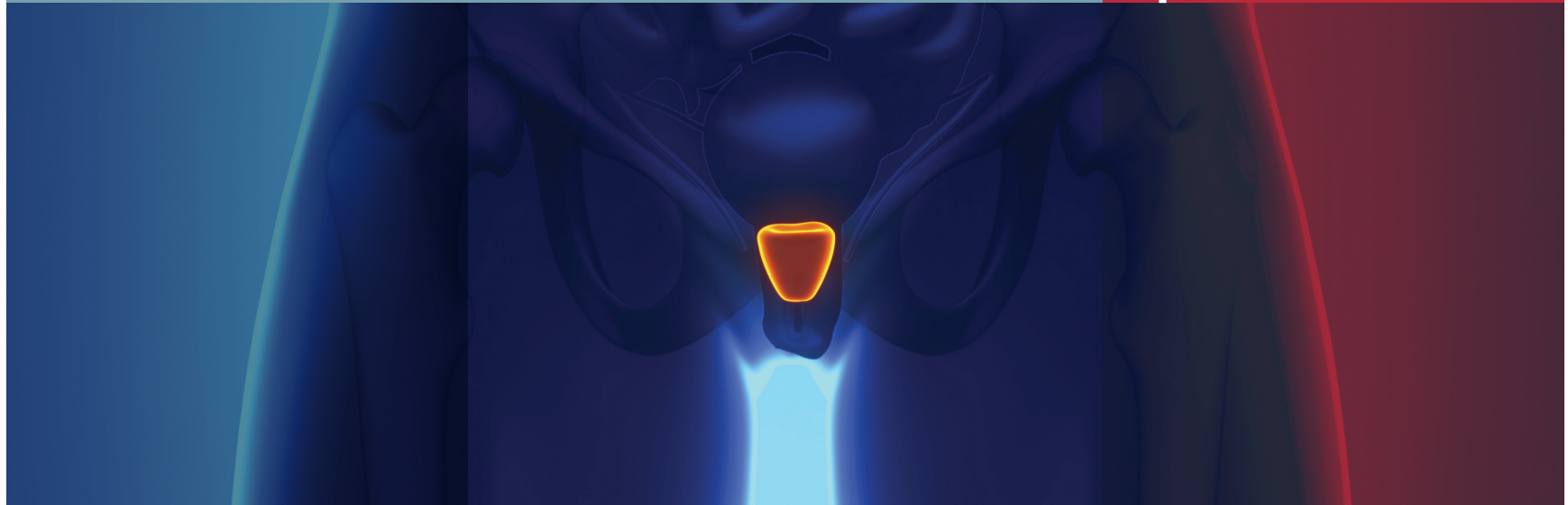
### **Méthodologie**

Un comité organisateur a été mis sur pied par le GEOQ. Ce comité a rédigé près de 130 questions avec choix de réponses. Celles-ci touchaient différents aspects jugés importants tant sur les plans de l'investigation et du traitement que sur celui du suivi du cancer de la prostate. Elles ont été divisées selon les thématiques suivantes : pathologie, imagerie et stadification, catégorisation du risque, programme de surveillance active, chirurgie et suivi postprostatectomie, radiothérapie et suivi postradiothérapie, traitement systémique (hormonothérapie et chimiothérapie), soins de soutien et organisation des services. Afin de dégager des recommandations pour la pratique clinique, basées notamment sur des accords ou des consensus

d'experts, un peu plus d'une cinquantaine d'experts oncologues québécois de l'investigation et du traitement du cancer de la prostate se sont réunis à Montréal le 24 mai 2014. Ces experts ont été choisis parmi les membres des diverses équipes interdisciplinaires régionales et suprarégionales de lutte contre le cancer. En préparation à cette rencontre, ils ont préalablement reçu les questions avec choix de réponses.

L'animation était la responsabilité des membres du comité organisateur. Au fil de la journée, toutes les questions ont été posées aux experts et ceux-ci ont répondu en fonction des choix de réponses proposés. Les résultats et les discussions ont été enregistrés pour faciliter l'analyse et le repérage des approches qui faisaient l'objet d'un consensus, mais aussi de celles qui étaient moins concordantes ou qui apparaissaient comme des options équivalentes valables.

Une revue de la documentation scientifique pour chacune des questions ciblées a ensuite été réalisée par les professionnels scientifiques du CEPO. Selon le thème abordé, la recherche a pu être limitée aux essais cliniques randomisés ou non, aux méta-analyses ou aux lignes directrices et consensus internationaux. Les professionnels scientifiques du CEPO ont ensuite rédigé ces algorithmes en rapportant à la fois le consensus obtenu et la littérature scientifique pertinente disponible sur le sujet. Un processus de validation a été appliqué par le CEPO et les membres du comité organisateur, puis les experts présents à la rencontre consensuelle ont effectué la révision externe. Finalement, le CEPO a révisé et adopté l'analyse et les recommandations.



# ALGORITHMES

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

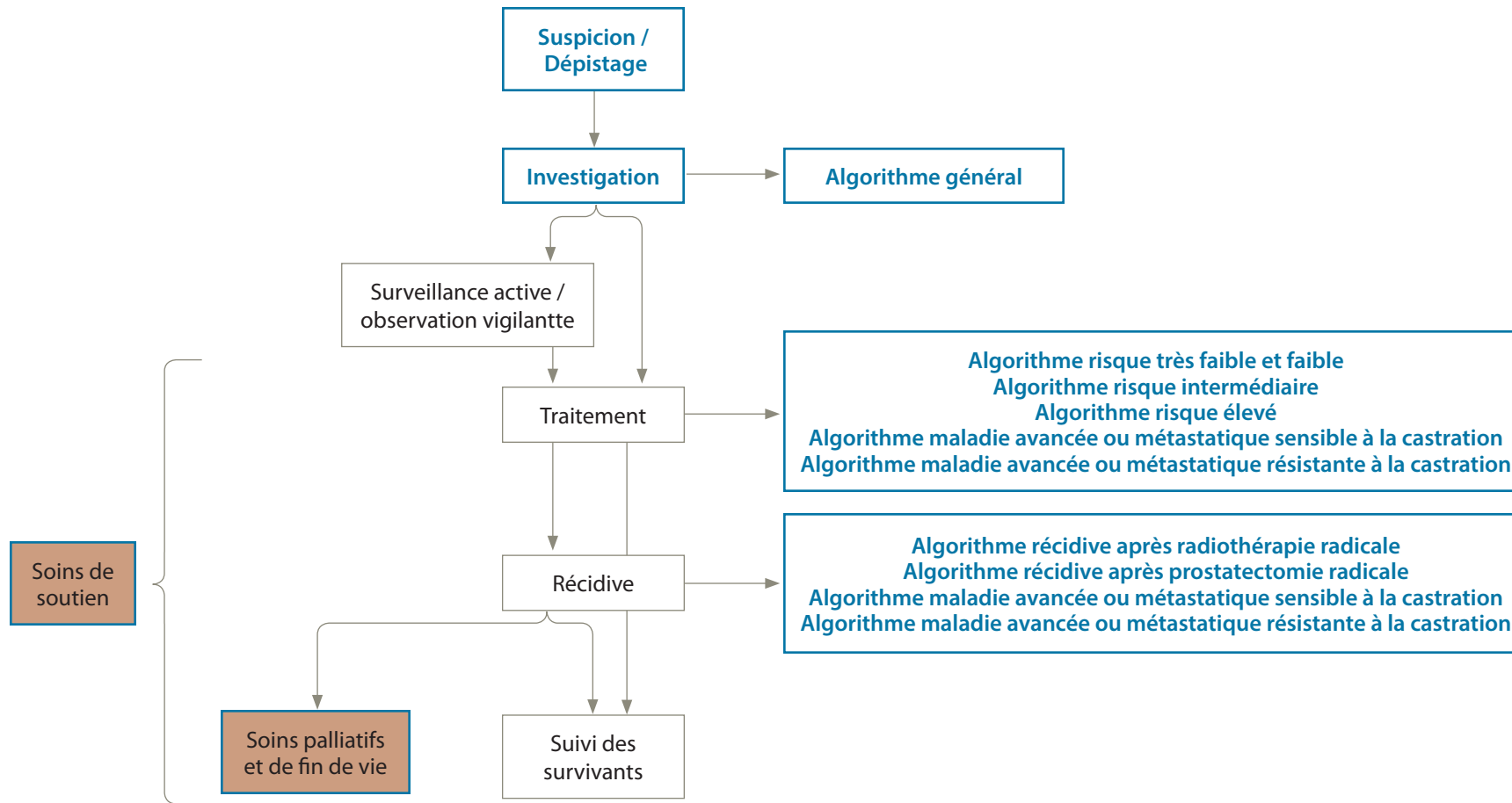
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.1 ALGORITHMES D'INVESTIGATION, DU TRAITEMENT ET DU SUIVI CANCER DE LA PROSTATE



**Soins palliatifs** : soins destinés aux patients (et à leurs familles) qui font face à une maladie mortelle.

**Soins de soutien** : soins destinés aux patients (et à leurs familles) en réponse au traitement suivi ou à la maladie (traitement curatif ou palliatif).

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

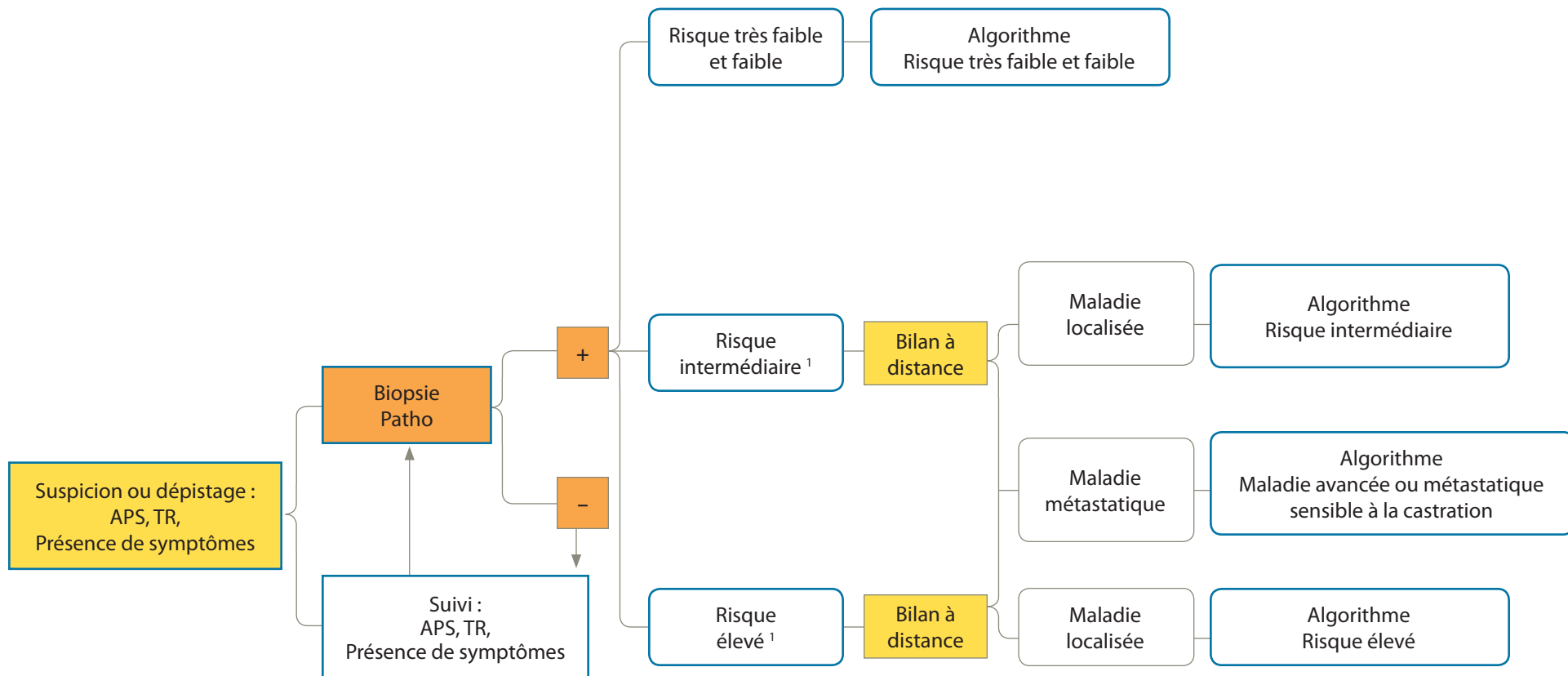
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.2 ALGORITHME GÉNÉRAL



1 Présentation des cas complexes en comité de thérapie des tumeurs

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

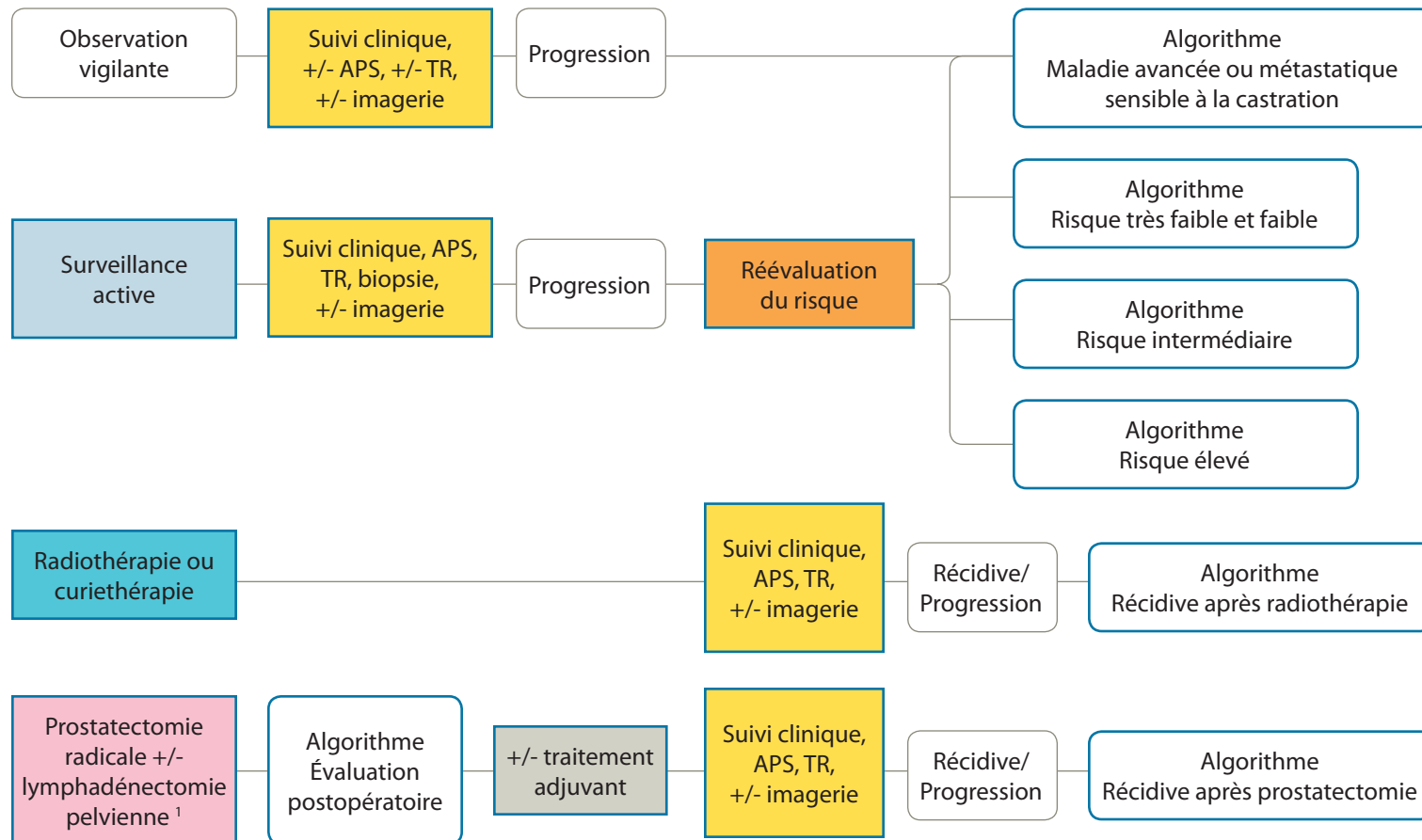
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.3 MALADIE LOCALISÉE RISQUE TRÈS FAIBLE ET FAIBLE

.....  
 Considérer l'espérance de vie dans le choix de l'approche thérapeutique



1 Effectuer une lymphadénectomie pelvienne si le risque d'une atteinte ganglionnaire > 2-5 %.

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

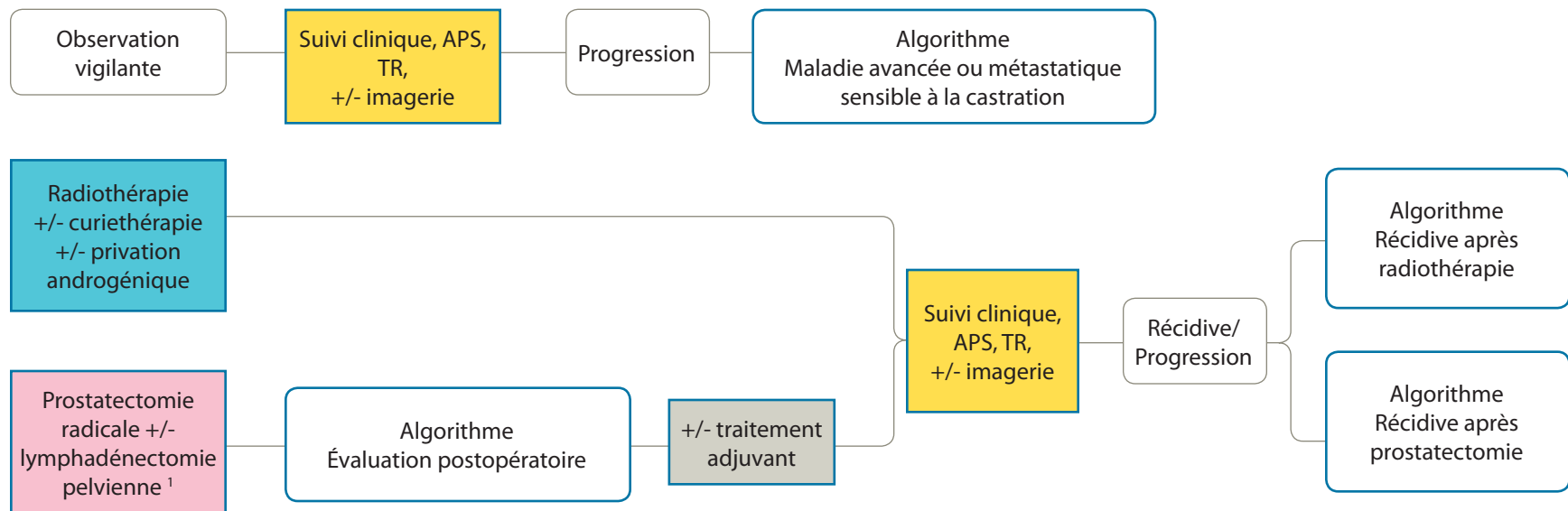
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.4 MALADIE LOCALISÉE RISQUE INTERMÉDIAIRE

.....  
 Considérer l'espérance de vie dans le choix de l'approche thérapeutique



1 Effectuer une lymphadénectomie pelvienne si le risque d'une atteinte ganglionnaire > 2-5 %.



**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

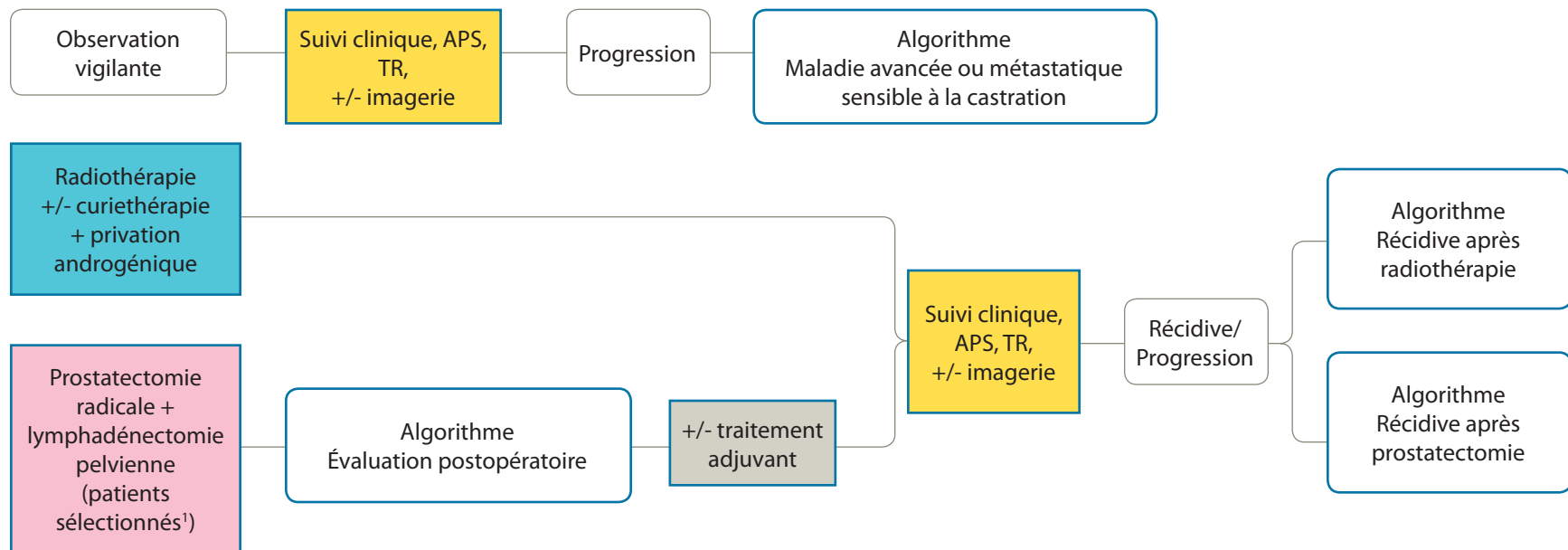
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.5 MALADIE LOCALISÉE RISQUE ÉLEVÉ

.....  
 Considérer l'espérance de vie dans le choix de l'approche thérapeutique



1 Patients sélectionnés :

- Stade T4 non admissibles
- Atteinte ganglionnaire ou métastases à distance non équivoques non admissibles
- Probabilité d'effectuer une résection complète (R0) élevée (détails)

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

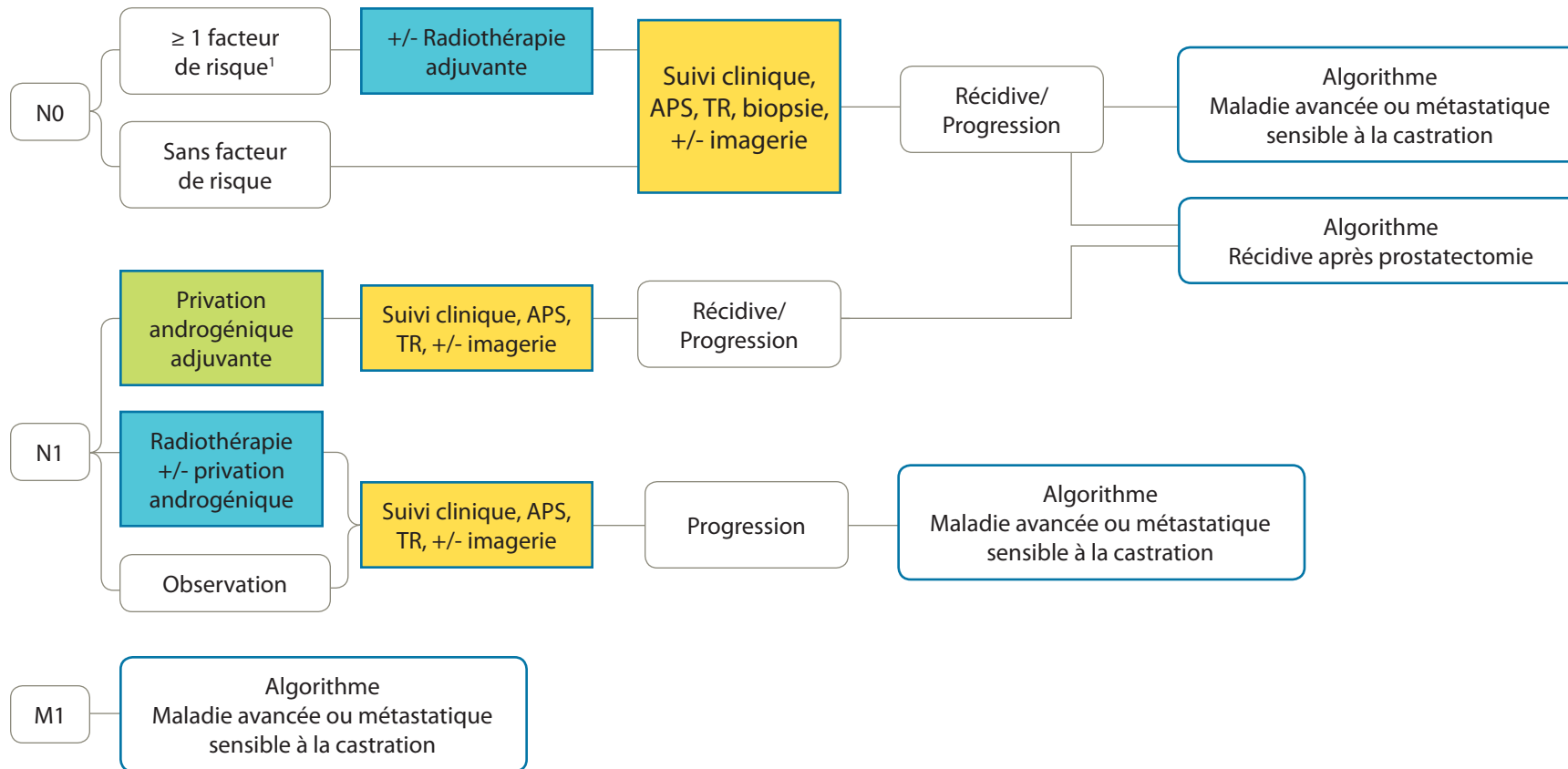
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

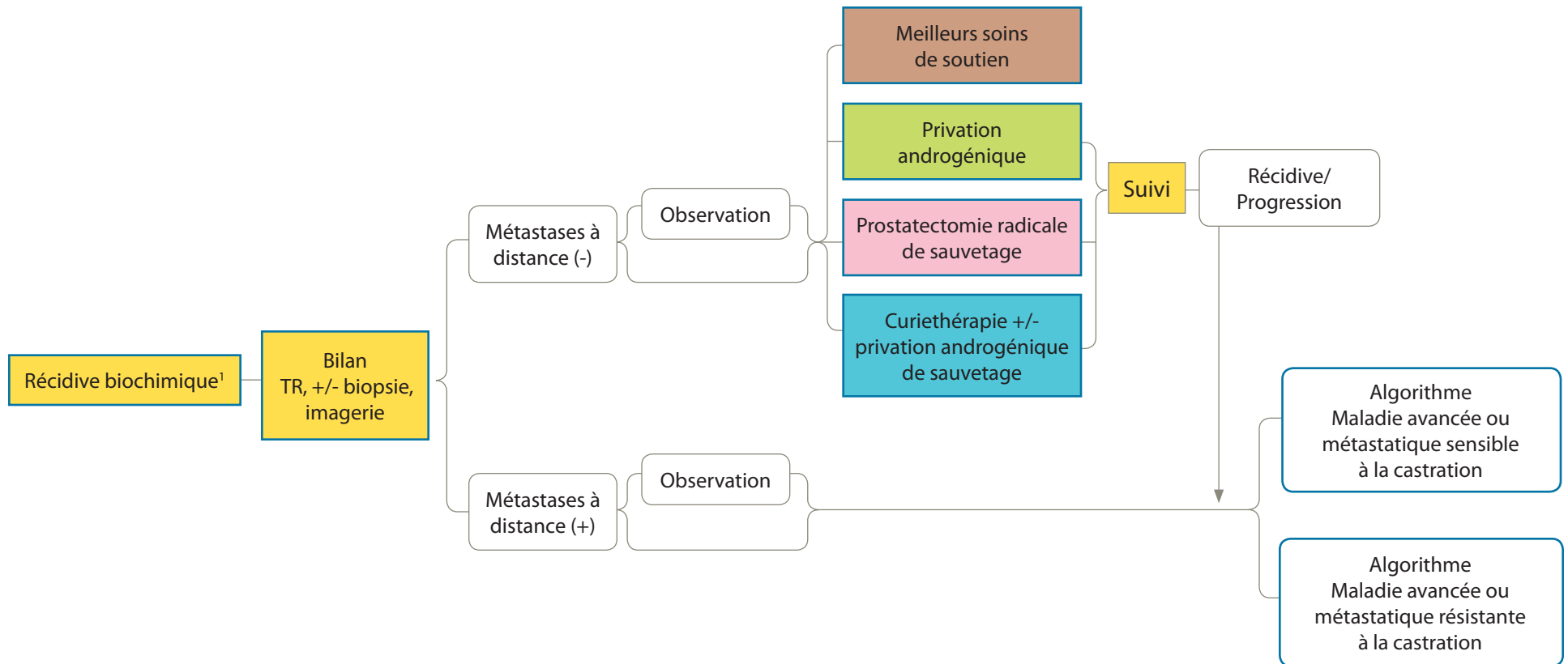
# 1.6 ÉVALUATION POSTOPÉRATOIRE



<sup>1</sup> Facteurs de risque :

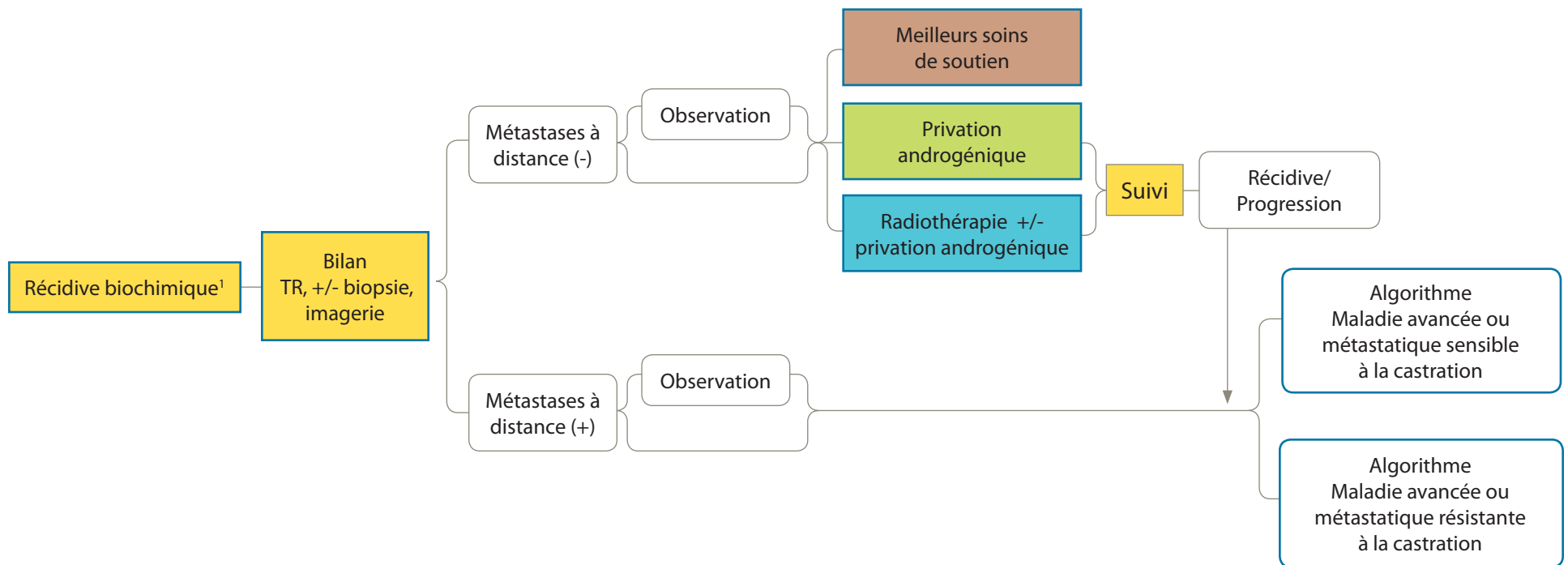
- Marge positive
- Envahissement extracapsulaire
- Envahissement des vésicules séminales

# 1.7 RÉCIDIVE APRÈS RADIOTHÉRAPIE RADICALE



1 Niveau d'APS à 2 ng/ml au-dessus du nadir

# 1.8 RÉCIDIVE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE



1 Critères de récidive biochimique: seuils acceptables allant de détectable à 0,2 ng/ml, qui augmente avec le temps (détails)

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

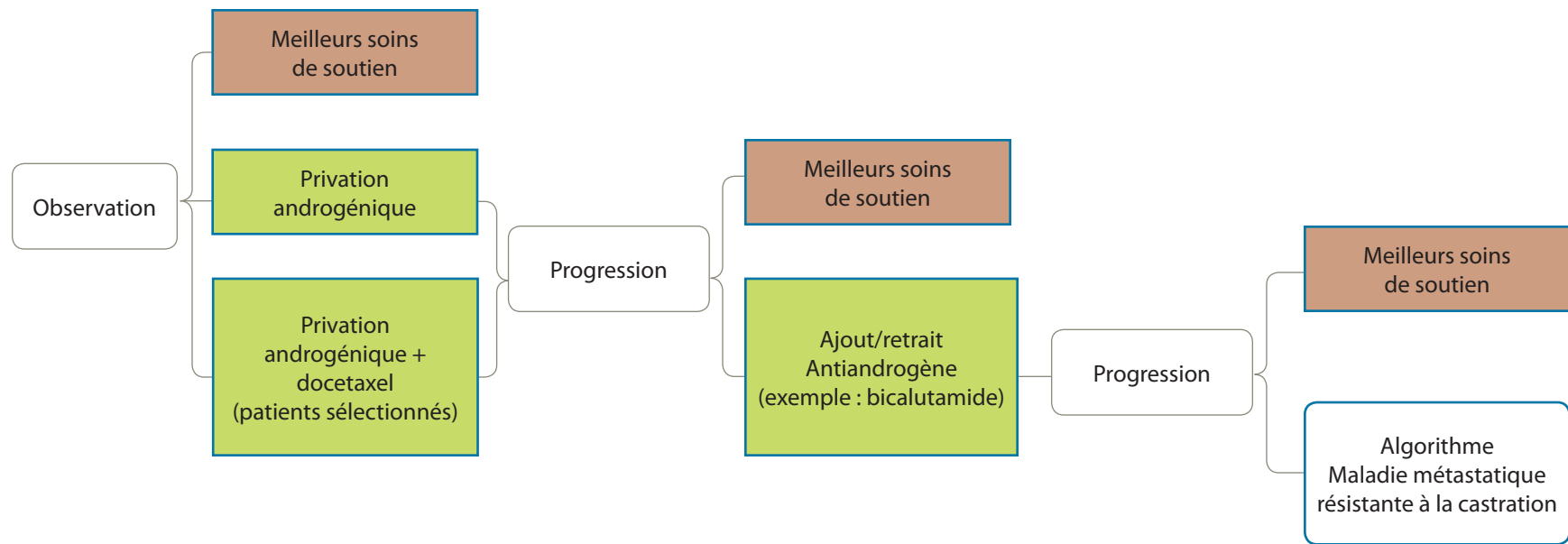
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.9 MALADIE AVANCÉE<sup>1</sup> OU MÉTASTATIQUE SENSIBLE À LA CASTRATION



<sup>1</sup> Maladie non métastatique non admissible à un traitement curatif

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

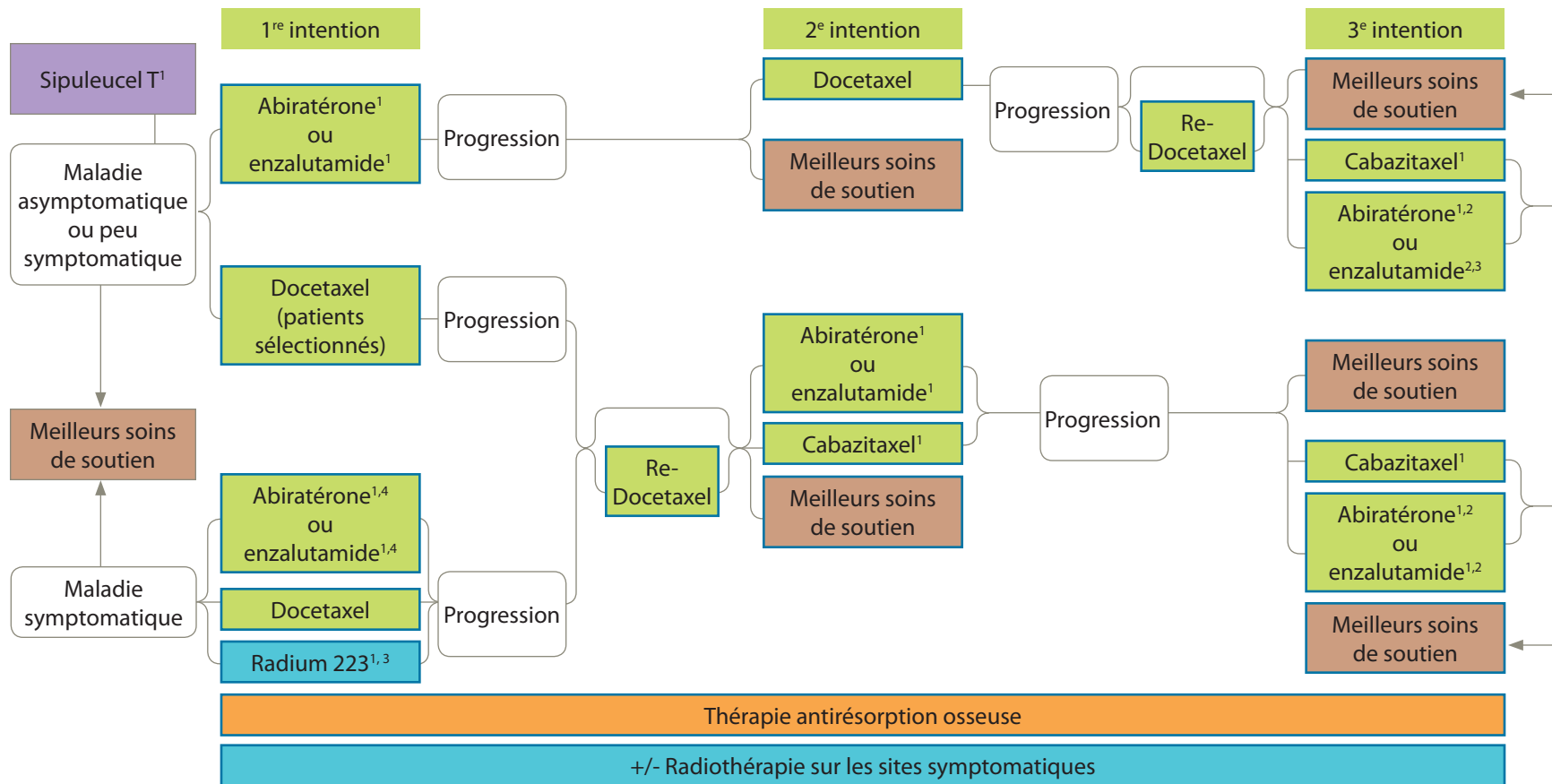
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

RÉFÉRENCES

# 1.10 MALADIE MÉTASTATIQUE ET RÉSISTANTE À LA CASTRATION



1 Voir disponibilité, conditions de *remboursement* et niveaux de données probantes à chaque séquence de traitement.

2 Ne doit pas être utilisé si reçu précédemment dans la séquence. Peu de données appuient cette utilisation.

3 En présence de métastases osseuses multiples symptomatiques sans métastases viscérales. Peut-être offert avant le docetaxel ou remplacer tout traitement en postdocetaxel.

4 Si patients symptomatiques et ayant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au docétaxel.



# RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**DÉPISTAGE (détails)**

- Le dépistage du cancer de la prostate à l'aide du dosage de l'APS et du toucher rectal doit être fait sur la base d'une décision éclairée à laquelle participent le patient et ses proches en tenant compte des avantages et des inconvénients potentiels ainsi que des autres options possibles autre que le dépistage.
  - Discuter des avantages et des inconvénients du dépistage avec le patient;
  - Envisager le dépistage chez les hommes de 50 à 70 ans ayant une espérance de vie de plus de 10 ans;
  - Envisager le dépistage chez les hommes de moins de 55 ans qui ont un risque plus élevé de cancer de la prostate (antécédents familiaux ou race noire);
  - Informer les hommes des avantages et des inconvénients;
  - Le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les hommes qui ont plus de 70 ans et chez ceux dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans.
- Chez les patients présentant un risque élevé de développer un cancer de la prostate et qui ont subi une biopsie négative antérieurement, l'utilisation du test urinaire PCA3 permet de prédire qu'une nouvelle biopsie sera négative (valeur prédictive négative) avec une bonne efficacité. Mais son efficacité à prédire une biopsie positive (valeur prédictive positive) est très limitée. Bien que, par rapport au meilleur jugement clinique seul ou par

rapport à un nomogramme seul, l'ajout du test PCA3 peut permettre de réduire le nombre de biopsies inutiles, sa valeur ajoutée doit être mise en perspective avec les coûts qui y sont associés.

- L'utilisation d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase est indiquée pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Son utilisation n'est pas reconnue pour prévenir le développement du cancer de la prostate chez ces patients.

**COMITÉ DES THÉRAPIES DU CANCER (détails)**

- La plupart des cas devraient être présentés devant un comité multidisciplinaire des thérapies du cancer.
- En toute circonstance, un patient admissible à un traitement de radiothérapie devrait être encouragé à rencontrer un radio-oncologue en consultation avant la décision finale quant au choix du traitement. De la même façon, un patient admissible à une prostatectomie devrait rencontrer un urologue avant la décision finale relative au traitement.



**RAPPORT DE PATHOLOGIE SYNOPTIQUE (détails)**

- Il est recommandé d'utiliser le rapport synoptique de pathologie du cancer de la prostate proposé par le College of American Pathologists (CAP).
- Pour les spécimens chirurgicaux, le pT et le pN doivent être rapportés selon la 7<sup>e</sup> édition du système de classification TNM pour les carcinomes de la prostate de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC).
- L'ajout des sous-stades pour la caractérisation pT2 est facultatif.
- La marge pT2+ (pT2R1) se définit comme une marge positive dans un foyer d'incision intraprostatique (capsulaire) ou une marge positive (non focale) à l'apex. La présence de cette information doit être rapportée dans le rapport de pathologie, s'il y a lieu.
- Les variantes de l'adénocarcinome et les autres types de carcinome doivent être reconnus et notés dans le rapport de pathologie.
- L'incision intraprostatique en l'absence de cancer n'a pas de valeur pronostique. Par contre, la mention de cette incision pourrait être faite dans un but d'amélioration de la qualité de l'acte chirurgical.
- Un ordre quantitatif d'atteinte tumorale doit être documenté. En ce qui concerne le spécimen chirurgical, il n'y a pas de consensus sur la meilleure méthode d'évaluation du volume de la tumeur ou du pourcentage de la prostate atteint.

- La longueur du cylindre biopsique doit être rapportée pour permettre de quantifier l'atteinte tumorale.

**GANGLIONS LYMPHATIQUES (détails)**

- L'analyse de tous les ganglions lymphatiques récupérés doit être effectuée.
- L'examen extemporané des ganglions lymphatiques n'est pas recommandé dans la majorité des cas, à moins d'être en présence d'un ganglion suspect pouvant influencer le traitement à très court terme.

**CARCINOME INTRACANALAIRE (détails)**

- La présence d'un carcinome intracanalair doit être rapportée dans le rapport de pathologie, car elle est souvent associée à des tumeurs d'un plus haut degré de malignité.
- La présence d'un carcinome intracanalair est incompatible avec un protocole de surveillance active.

**EXTENSION EXTRAPROSTATIQUE (détails)**

- L'extension extraprostatique, un indicateur de mauvais pronostic, doit être définie dans le rapport de pathologie.
- Le site de l'extension extraprostatique devrait être précisé pour permettre d'orienter le traitement adjuvant.

**SCORE DE GLEASON (détails)**

- Le score de Gleason doit être déterminé pour chaque prélèvement positif, y inclus chaque cylindre positif reconnaissable (non fragmenté) individuellement s'il y a plus d'un cylindre par contenant; idéalement, il devrait y avoir un cylindre et certainement pas plus de deux cylindres par contenant.
- Les patrons (patterns) primaire et secondaire doivent être mentionnés en plus du score de Gleason.
- La mention du score de Gleason concernant une marge chirurgicale positive n'est pas obligatoire et demeure pour l'instant à la discrétion du pathologiste.

**MARGES CHIRURGICALES POSITIVES (détails)**

- La localisation des marges chirurgicales positives, leur étendue (mesure linéaire en mm) et la précision, à savoir si elles sont présentes dans le cas d'une incision intraprostatique (capsulaire) ou d'une extension extraprostatique, doivent être mentionnées dans le rapport de pathologie.
- La mesure linéaire (mm) des marges positives doit être rapportée en présence de plus d'un site positif.

**ENVAHISSEMENT TUMORAL PÉRINEURAL (détails)**

- L'envahissement tumoral périneural sur matériel biopsique dans le contexte clinique d'une tumeur confinée à la prostate peut être un facteur de risque pour une extension extraprostatique. Sa valeur comme facteur pronostique demeure toutefois controversée.

**GROUPES DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE (détails)**

- Résumé des caractéristiques des groupes de risque du cancer de la prostate

Très faible risque	Faible risque	Risque intermédiaire		Haut risque
		faible	élevé	
APS ≤ 10 ng/ml, D-APS < 0,15 ng/ml/g, SG ≤ 6, ≤ cT1c, < 3 biopsies positives	APS ≤ 10 ng/ml, SG < 7 et cT1-2a	APS < 15 ng/ml, et SG 3 + 4 et cT2b et N'entre pas dans la catégorie de risque faible ou de risque intermédiaire élevé	APS ≥ 15 ng/ml, ou SG 4 + 3, ou cT2b N'entre pas dans la catégorie de risque intermédiaire faible ou de haut risque	APS > 20 ng/ml, ou SG 8 – 10, ou cT2c -3a, b cT4

APS : antigène prostatique spécifique; D-APS : densité de l'antigène prostatique spécifique; SG : score de Gleason.

- Les patients présentant un risque intermédiaire devraient être répartis en risque intermédiaire faible (APS < 15 ng/ml et SG 3 + 4 et cT2b) ou intermédiaire élevé (APS ≥ 15 ng/ml, ou SG 4 + 3, ou cT2b).

**ESPÉRANCE DE VIE (détails)**

- L'espérance de vie doit être évaluée avant de planifier le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate.
- L'état général du patient doit être pris en considération pour évaluer l'espérance de vie.

**IMAGERIE (détails)**

- La tomodensitométrie pelvienne avec contraste peut être utilisée lors de la stadification de la maladie des patients à risque intermédiaire élevé et à haut risque.

- La scintigraphie osseuse est utilisée chez les patients avec un cancer à haut risque.
- Une IRM pelvienne de routine n'est pas habituellement demandée au moment du diagnostic.

**BIOPSIE SOUS GUIDAGE RADIOLOGIQUE (détails)**

- Une biopsie sous guidage radiologique peut être faite si une atteinte ganglionnaire est suspectée à l'occasion d'une imagerie pelvienne.

## 2.4 SURVEILLANCE ACTIVE

Dans cette section, la surveillance active est abordée comme une option en elle-même. Les comparaisons entre les options de traitement sont discutées dans la section [Cancer de la prostate localisé : comparaison des options de traitement](#).

### DÉFINITIONS : SURVEILLANCE ACTIVE VS OBSERVATION VIGILANTE (détails)

- La surveillance active peut être définie comme une stratégie de suivi qui s'adresse à des patients sélectionnés pour qui un traitement curatif serait entrepris en présence de signes de progression.
- L'observation vigilante peut être définie comme une stratégie de suivi qui s'adresse à des patients sélectionnés pour qui un traitement curatif n'est pas envisagé. En présence de signes de progression de la maladie, le traitement offert serait de nature palliative.
- Comparativement à l'observation vigilante, la surveillance active implique des examens de suivi plus fréquents et des biopsies réalisées de façon plus systématique.

### OBJECTIFS, AVANTAGES ET DÉSAVANTAGES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE (détails)

- L'objectif principal de la surveillance active est de réduire le risque, pour le patient, de recevoir un traitement non nécessaire et de subir les effets indésirables qui lui sont associés, tout en s'assurant qu'il ne manquera pas la possibilité de recevoir un traitement curatif en cas d'évolution de la maladie.

- Influence de l'espérance de vie dans la prise de décision d'adopter une stratégie de surveillance active
- Les experts du Québec consultés sont très partagés quant à l'influence que devrait avoir l'espérance de vie sur la prise de décision d'offrir ou non un programme de surveillance active aux patients atteints d'une maladie à faible risque.
- Lorsque l'espérance de vie est l'un des paramètres considérés pour la prise de décision, un programme de surveillance active est généralement considéré pour les patients atteints d'une maladie à faible risque dont l'espérance de vie se situe entre 10 et 20 ans.

### MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE ACTIVE (détails)

- Le meilleur protocole de surveillance active n'a pas encore été établi et les temps de suivi des études de cohortes prospectives en cours sur la surveillance active sont encore relativement courts. Après des suivis médians allant jusqu'à 7,4 ans, la mortalité par cancer de la prostate est marginale, peu importe le programme adopté.
- La surveillance active devrait être envisagée pour les patients atteints d'une maladie à faible risque, selon les critères de D'Amico (stade T1c-2a, APS  $\leq 10$  ng/ml et score Gleason  $\leq 6$ ), et présentant  $\leq 2$  cylindres positifs et  $\leq 50\%$  d'envahissement de tout cylindre.
- Les examens de suivi de la surveillance active devraient inclure un dosage de l'APS et un toucher rectal aux 3 à 6 mois, une répétition de la biopsie

## 2.4 SURVEILLANCE ACTIVE

à 12 mois puis d'autres biopsies tous les 1 à 3 ans selon les résultats des autres examens, en particulier les derniers résultats histologiques. La biopsie doit être répétée si le nombre de cylindres est insuffisant (< 12) ou s'il y a discordance entre l'examen par toucher rectal et les résultats de la biopsie.

- Un traitement actif devrait être offert en présence de signes de progression histologique (score de Gleason > 6 ou présence de grade de Gleason 4 ou 5, ou de > 2 cylindres positifs ou d'un envahissement de tout cylindre ≥ 50 %). Un traitement actif peut être considéré en présence d'une progression de l'APS (vélocité de l'APS > 0,75-1 ng/ml/an ou temps de doublement < 3 ans ou toute augmentation jugée significative).

### **FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION DE LA MALADIE OU DE TRAITEMENT ACTIF DIFFÉRÉ (détails)**

- Certaines caractéristiques de base des patients ont été identifiées comme des facteurs prédictifs de progression ou de traitement différé et elles doivent être prises en considération dans la stratégie de suivi. Elles incluent la densité de l'APS (qui semble le facteur le plus robuste jusqu'ici), le risque (intermédiaire contre très faible) et le stade T (T2a contre T1).

### **ANXIÉTÉ ET DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS QUI ADHÈRENT À UN PROGRAMME DE SURVEILLANCE ACTIVE (détails)**

- Le clinicien doit être sensible à la souffrance psychologique que peut potentiellement occasionner la surveillance active, et tenir compte de cet élément lors de la prise de décision quant au traitement. Bien que,

pour l'ensemble des patients, la surveillance active n'apparaisse pas comme une option générant plus de détresse psychologique que les autres options, la souffrance psychologique est plus grande et bien réelle pour certains patients dans cette situation.

- Des facteurs prédictifs d'anxiété ont été identifiés et devraient susciter une attention particulière de la part du clinicien, notamment la personnalité névrotique telle que définie par Eysenck (test de personnalité d'Eysenck).

### **UTILITÉ DU TEST URINAIRE PCA3 POUR LES PATIENTS SOUS SURVEILLANCE ACTIVE (détails)**

- Dans un contexte de surveillance active, le test PCA3 n'est pas recommandé actuellement en raison de son manque d'efficacité à identifier les patients dont la maladie est la plus susceptible de progresser.

### **UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE LA 5-ALPHA RÉDUCTASE CHEZ LES PATIENTS SOUS SURVEILLANCE ACTIVE (détails)**

- Dans un contexte de surveillance active, l'utilisation d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase est une option valable. Lorsqu'il est utilisé, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats des examens de suivi : toute augmentation de l'APS doit être considérée comme une progression potentielle et être investiguée comme telle.

## 2.5 CHIRURGIE

Dans cette section, la prostatectomie radicale (PR) est abordée comme une option thérapeutique en elle-même. Les comparaisons entre les options de traitement curatif sont discutées dans la section [Cancer de la prostate localisé : comparaison des options de traitement](#).

### INDICATION DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)

- Pour les patients atteints d'une maladie à risque faible ou intermédiaire, la prostatectomie radicale est l'une des options de traitement indiquées.
- Pour les patients atteints d'une maladie à risque élevé, la prostatectomie radicale peut être envisagée pour des cas bien sélectionnés. Les aspects suivants doivent être considérés dans la prise de décision :
  - Le stade clinique T4 est une contre-indication absolue à la prostatectomie radicale.
  - Pour procéder à une prostatectomie radicale, le chirurgien doit estimer que la probabilité de pouvoir réaliser une résection complète (R0) est élevée. En plus du stade clinique, la concentration sérique de l'APS et le score de Gleason de la biopsie doivent aussi être pris en considération pour l'estimation de la probabilité de résection complète.
  - Le risque de récurrence biochimique et de mortalité, estimés en fonction des caractéristiques préopératoires du patient, doivent être pris en considération et mis en perspective par rapport aux autres options de traitement.

- Les patients présentant une maladie à risque élevé chez qui une PR est envisagée doivent être sensibilisés au fait qu'il y a une forte probabilité qu'une radiothérapie adjuvante soit requise.
- En présence non équivoque de métastases à distance ou d'une atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie, la prostatectomie radicale n'est généralement pas recommandée.
- Les patients qui sont candidats à une prostatectomie radicale devraient rencontrer un radio-oncologue avant d'entreprendre un traitement. Le patient doit être informé de façon objective et éclairée de toutes les options de traitement et des risques et avantages associés à chacune d'elles afin de pouvoir faire partie intégrante du processus de décision.

### DISSECTION DES GANGLIONS PELVIENS (détails)

- Avant d'effectuer une prostatectomie radicale, il est recommandé d'estimer, à l'aide d'un nomogramme, d'un tableau ou d'un algorithme prédictif, la probabilité de la présence d'une atteinte ganglionnaire pelvienne en fonction des caractéristiques cliniques du patient.
- Lorsque le risque estimé d'une atteinte ganglionnaire est inférieur à 2-5 % (nomogramme ou tableau) ou que le patient fait partie de la classe à faible risque (algorithme), la dissection ganglionnaire peut être omise. Il n'y a pas de consensus quant au seuil de probabilité à adopter pour prendre la décision.

- Selon le risque estimé, un échantillonnage ganglionnaire peut être fait avant de procéder à la prostatectomie.
- De façon générale, la dissection ganglionnaire n'est pas nécessaire chez les patients à faible risque, mais elle devrait généralement être faite chez les patients à risque intermédiaire et élevé.
- La dissection ganglionnaire étendue permettrait d'obtenir un bénéfice clinique supérieur comparativement à la dissection standard; cette approche est recommandée par certaines agences (EAU et NCCN).

#### **UTILISATION D'UNE APPROCHE CHIRURGICALE D'ÉPARGNE NERVEUSE (détails)**

- L'objectif premier de la PR est la résection complète de la tumeur; l'utilisation d'une technique d'épargne nerveuse ne doit pas compromettre cet objectif.
- La PR avec technique d'épargne nerveuse peut être envisagée seulement chez les patients actifs sexuellement avant la chirurgie et chez qui la maladie présente une probabilité élevée d'être confinée à la prostate, tel que déterminé minimalement en fonction du stade T, de la concentration de l'APS et du score de Gleason ou à l'aide d'un outil prédictif.

#### **PROSTATECTOMIE RADICALE ASSISTÉE PAR ROBOT (PRAR), PAR LAPAROSCOPIE STANDARD (PRL) ET PROSTATECTOMIE RADICALE OUVERTE (PRO) (détails)**

- Au même titre que la prostatectomie radicale ouverte (PRO), la prostatectomie radicale assistée par robot (PRAR) est une option à considérer à condition que le chirurgien et le centre détiennent l'expertise requise. Le taux des marges chirurgicales positives observé par PRAR est au moins équivalent à celui observé avec la PRO et il semble y avoir peu de différence en ce qui a trait aux complications périopératoires.
- La PRAR est comparable à la prostatectomie par laparoscopie (PRL) en ce qui a trait au taux des marges chirurgicales positives, aux complications périopératoires et aux dysfonctions urinaire et sexuelle associées.

#### **RELATION ENTRE L'EXPÉRIENCE D'UN CHIRURGIEN ET LE RÉSULTAT DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)**

- Il existe une relation entre l'expérience d'un chirurgien et le taux des marges chirurgicales positives, et possiblement avec le taux des complications postprostatectomie.

#### **UTILISATION DE L'IRM POUR LA PLANIFICATION DE LA PR (détails)**

- L'IRM peut être considérée comme une aide à la décision avant l'utilisation d'une technique d'épargne nerveuse. La preuve quant à son efficacité est toutefois encore peu substantielle.

### **RÉÉVALUATION DU RISQUE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)**

- À la suite d'une prostatectomie radicale, le risque d'une récurrence de la maladie doit être réévalué en fonction des nouvelles données anatomopathologiques.
- Chez les patients présentant un taux d'APS indétectable, un traitement adjuvant (radiothérapie et/ou privation androgénique) doit être considéré et discuté avec le patient en présence de l'un des facteurs de risque suivants : marge chirurgicale positive, envahissement extracapsulaire, envahissement des vésicules séminales, stade pathologique N+ et grade élevé (score de Gleason  $\geq 8$ ).
- Chez les patients présentant un niveau d'APS au-dessus du seuil d'échec biochimique choisi (valeurs seuils d'échec biochimique acceptables allant de la limite de détection à 0,2 ng/ml) et dont la valeur d'échec est confirmée par une mesure subséquente, un traitement de rattrapage doit être considéré (voir algorithme [Récidive après une prostatectomie radicale](#) et section [Critères d'échec du traitement initial par prostatectomie radicale](#)).



**PRIVATION ANDROGÉNIQUE NÉOADJUVANTE AVANT UNE PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)**

- Les experts du Québec consultés ne recommandent pas une privation androgénique néoadjuvante avant une prostatectomie radicale.

**RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)**

- Chez les patients présentant un taux d'APS indétectable, une radiothérapie adjuvante doit être considérée et discutée avec le patient en présence de l'un des facteurs de risque pathologiques suivants : marge chirurgicale positive, envahissement extracapsulaire ou envahissement des vésicules séminales.
- Pour les patients chez qui le niveau d'APS demeure détectable, un traitement de rattrapage est indiqué (voir algorithme [Récidive après une prostatectomie radicale](#)).
- La dose de radiothérapie adjuvante recommandée est minimalement de l'ordre de 64 à 66 Gy, administrée par fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction).

**PRIVATION ANDROGÉNIQUE ADJUVANTE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE (détails)**

- En présence d'une atteinte ganglionnaire à l'examen pathologique (pN+), une privation androgénique adjuvante doit être envisagée. La durée optimale n'est toutefois pas connue.
- En présence d'une atteinte ganglionnaire à l'examen pathologique, une radiothérapie combinée à la privation androgénique peut être une option alternative valable à la privation androgénique seule dans certains cas sélectionnés.

Dans cette section, la radiothérapie et la curiethérapie curatives sont abordées comme des options thérapeutiques en elles-mêmes. Les comparaisons entre les options de traitement curatif sont discutées dans la section [Cancer de la prostate localisé : comparaison des options de traitement](#).

#### **RADIOTHÉRAPIE EXTERNE EN MONOTHÉRAPIE (détails)**

- La radiothérapie externe seule est une option indiquée pour le traitement curatif des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire.
- Lorsqu'une radiothérapie externe à visée curative est administrée seule, une dose élevée de 74 à 80 Gy devrait généralement être préférée à une dose conventionnelle (64 à 70 Gy), et ce, sur la base d'un meilleur contrôle biochimique.
- L'IMRT est une approche de radiothérapie appropriée pour le traitement du cancer de la prostate. L'effet le plus significatif de son utilisation est la réduction du risque de toxicité gastro-intestinale.
- Les schémas de radiothérapie hypofractionnée (> 2 Gy/fraction) peuvent être considérés comme des options alternatives au fractionnement conventionnel. Le schéma optimal n'est pas encore bien établi.

#### **CURIETHÉRAPIE À BAS DÉBIT DE DOSE EN MONOTHÉRAPIE (détails)**

- La curiethérapie à bas débit de dose (implant permanent) est une option de traitement indiquée pour les patients atteints d'une maladie à risque

faible (T1-2a, APS  $\leq$  10 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  6) et intermédiaire faible (T2b, APS  $\leq$  15 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  3 + 4).

- Les doses recommandées sont de l'ordre de 140 à 160 Gy pour l'iode-125 et 110 à 125 Gy pour le palladium-103.
- Il est recommandé d'effectuer une analyse dosimétrique après l'installation des implants afin de s'assurer de la couverture adéquate de la dose prescrite par rapport au volume cible.

#### **CURIETHÉRAPIE À HAUT DÉBIT DE DOSE (détails)**

- La radiothérapie externe avec une surimpression par curiethérapie à haut débit de dose est une option de traitement indiquée pour tous les patients présentant une maladie localisée (catégories de risque faible, intermédiaire ou élevé).
- Lorsqu'utilisée en combinaison avec la curiethérapie à haut débit de dose, la dose de radiothérapie externe recommandée est de 40 à 45 Gy, administrée en fractionnement conventionnel, ou à une dose totale biologiquement équivalente en hypofractionnement (2,4-3 Gy/fraction).
- Lorsqu'utilisée pour une surimpression en complément à la radiothérapie externe, aucun schéma ne semble supérieur à un autre. Au Québec, celui le plus utilisé en curiethérapie à haut débit de dose est le 15 Gy en une seule fraction.

- La curiethérapie à haut débit de dose en monothérapie est une option de traitement indiquée pour les patients atteints d'une maladie à risque faible et intermédiaire.
- Le schéma d'administration optimal de curiethérapie à haut débit de dose en monothérapie n'est pas déterminé. Une dose de 26 Gy en 2 fractions est un schéma commode et souvent utilisé.
- Selon l'évaluation du risque, un traitement de privation androgénique peut être ajouté à la curiethérapie à haut débit de dose, qu'elle soit administrée pour une surimpression en complément à la radiothérapie externe ou en monothérapie.

**IRRADIATION PELVIENNE (détails)**

- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque, l'ajout d'une irradiation pelvienne à la radiothérapie prostatique n'est pas recommandé.
- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire, l'ajout d'une irradiation pelvienne à la radiothérapie prostatique n'est généralement pas recommandé.
- Une irradiation pelvienne devrait être ajoutée à la radiothérapie prostatique combinée à la privation androgénique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé.
- En fractionnement conventionnel, les doses de radiothérapie externe recommandées sont de 44 à 50 Gy au volume pelvien et de 74-80 Gy

au volume prostatique. Aucun compromis sur la dose totale de radiation dirigée à la prostate ne devrait être fait dans le but d'assurer une irradiation des ganglions pelviens.

- Peu de données sont disponibles sur l'irradiation pelvienne en radiothérapie hypofractionnée. Des doses de 50-52 Gy au volume pelvien et de 70,2 Gy au volume prostatique sont suggérées, administrées en 26 fractions.
- Pour les patients chez qui une atteinte ganglionnaire est avérée, l'ajout d'une irradiation pelvienne à la radiothérapie prostatique est recommandé.

**PRIVATION ANDROGÉNIQUE EN ASSOCIATION AVEC LA RADIOTHÉRAPIE (détails)**

- Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque, l'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie n'est pas indiqué.
- L'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie est indiqué pour les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé et il peut être envisagé pour ceux atteints d'une maladie à risque intermédiaire.
- Pour les patients de la catégorie à risque élevé, la durée recommandée de la privation androgénique dans le traitement combiné à la radiothérapie est de 2 à 3 ans.
- Pour les patients de la catégorie à risque intermédiaire chez qui un traitement de privation androgénique est prescrit, la durée recommandée est de 4 à 6 mois.

**COMPARAISON DES OPTIONS DE TRAITEMENT (détails)**

- Le choix du traitement devrait reposer en grande partie sur les préférences du patient et l'avis des médecins (urologue, chirurgien, radio-oncologue) en tenant compte du niveau de risque d'évolution du cancer, de l'espérance de vie, de l'âge, de l'état de santé, de l'attitude à l'égard des effets indésirables possibles et de la perception des risques

associés à la maladie par rapport aux avantages potentiels du traitement de manière à déterminer la meilleure option à choisir pour le traitement du cancer de la prostate localisé.

- La présentation des cas devant un comité multidisciplinaire des thérapies du cancer peut faciliter la prise de décision.

**Utilisation des différentes modalités de traitement en fonction du niveau de risque et de l'espérance de vie**

Niveau de risque	Espérance de vie	Observation vigilante	Surveillance active	Prostatectomie radicale	Radiothérapie ou curiethérapie	Privation androgénique
Très faible risque	< 10 ans	X				
	Entre 10 et 20 ans		X			
	≥ 20 ans		X	X	X	
Faible risque	< 10 ans	X				
	≥ 10 ans		X	X <sup>1</sup>	X	
Risque intermédiaire	< 10 ans	X			X <sup>2,3</sup>	
	≥ 10 ans			X <sup>1</sup>	X <sup>2,3</sup>	
Risque élevé				X <sup>1</sup>	X <sup>4,5</sup>	
Risque très élevé				X <sup>1</sup>	X <sup>5,6</sup>	X <sup>7</sup>

1. Avec ou sans la dissection des ganglions lymphatiques pelviens

2. Radiothérapie avec ou sans privation androgénique (4 à 6 mois), avec ou sans curiethérapie

3. Curiethérapie seule

4. Radiothérapie avec privation androgénique (2 à 3 ans)

5. Curiethérapie et radiothérapie externe, avec ou sans privation androgénique (2 à 3 ans)

6. Radiothérapie avec privation androgénique à long terme

7. Chez les patients non admissibles à une thérapie définitive

Tiré de [1].

### CRITÈRES D'ÉCHEC DU TRAITEMENT INITIAL PAR PROSTATECTOMIE RADICALE (RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE) (détails)

- À la suite d'une prostatectomie radicale, le seuil du niveau d'APS à utiliser comme critère d'échec biochimique n'a pas été spécifiquement étudié. Il est recommandé de commencer le traitement de rattrapage ou de sauvetage à des niveaux d'APS faibles. Sur la base des recommandations de divers organismes, la marge acceptable du seuil d'APS à choisir comme critère d'échec va de la limite de détection à 0,2 ng/ml; la valeur d'échec doit être confirmée par une mesure subséquente.

### CRITÈRES D'ÉCHEC DU TRAITEMENT INITIAL PAR RADIOTHÉRAPIE RADICALE (RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE) (détails)

- À la suite d'une radiothérapie radicale, il est recommandé d'utiliser un niveau d'APS  $\geq 2$  ng/ml au-dessus de la valeur nadir comme critère de récurrence biochimique.

### IMAGERIE ET RÉÉVALUATION SUIVANT UNE RÉCIDIVE DE L'APS APRÈS UNE THÉRAPIE RADICALE (détails)

- De l'avis des experts du Québec consultés, chez les patients présentant une récurrence biochimique après une thérapie radicale, une TDM pelvienne ou une IRM abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse devraient être considérées, s'il y a une suspicion raisonnable d'atteinte régionale ou à distance, avant l'amorce d'une thérapie, et spécialement si le résultat peut changer la pratique clinique. Le niveau d'APS et le temps

de doublement de l'APS devraient être pris en considération pour la prise de décision.

- Chez les patients présentant une récurrence biochimique après une prostatectomie radicale et qui ont reçu une privation androgénique, une scintigraphie osseuse est indiquée.
- De l'avis des experts du Québec consultés, chez les patients présentant une récurrence biochimique après une thérapie radicale, une biopsie de la loge prostatique peut être considérée si le bilan d'extension est négatif, et seulement si le résultat peut changer la pratique clinique.

### TRAITEMENTS DE SAUVETAGE EN CAS DE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE POSTRADIOTHÉRAPIE RADICALE (détails)

- La prostatectomie radicale de sauvetage peut être envisagée pour les patients présentant une récurrence biochimique à la suite d'une radiothérapie radicale si le patient a une biopsie de récurrence positive, ne présente pas de métastase et si les facteurs pronostiques sont favorables. Les dysfonctions érectile et urinaire sont des effets indésirables majeurs d'une prostatectomie radicale de sauvetage.
- La curiethérapie à bas débit de dose peut être envisagée chez des patients soigneusement sélectionnés en cas de récurrence postradiothérapie radicale lorsque ces patients ont une biopsie de récurrence positive, s'il y a absence de métastase et s'ils présentent des

facteurs pronostiques favorables. La toxicité peut toutefois être plus grande que dans le cas d'une radiothérapie en première intention.

- Selon les experts du Québec consultés, en plus d'une PR ou d'une curiethérapie de sauvetage, la privation androgénique adjuvante pourrait être considérée chez les patients présentant certains facteurs de risque.

#### **TRAITEMENT DE SAUVETAGE EN CAS DE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE POSTPROSTATECTOMIE (détails)**

- Une radiothérapie de sauvetage est recommandée chez les patients présentant une récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale et qui n'ont pas de métastase à distance. De l'avis d'experts, une dose de 64-66 Gy est recommandée. Une augmentation jusqu'à 70 Gy peut être envisagée en présence d'une maladie clinique locale.
- La radiothérapie de sauvetage doit débuter au niveau d'APS le plus bas possible.
- En plus d'une radiothérapie de sauvetage, une privation androgénique adjuvante peut être considérée chez les patients présentant certains facteurs de risque.

#### **PRIVATION ANDROGÉNIQUE SEULE EN CAS DE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE APRÈS UNE THÉRAPIE RADICALE CHEZ LES PATIENTS POUR QUI UNE THÉRAPIE DE SAUVETAGE N'EST PAS ENVISAGÉE (détails)**

- Chez les patients présentant une récurrence biochimique suivant une thérapie radicale ou une radiothérapie de rattrapage et pour qui une thérapie de sauvetage n'est pas envisagée, la privation androgénique peut être considérée.
- Pour les patients présentant une maladie sans métastase à distance, la privation androgénique intermittente peut être envisagée. Les experts du Québec consultés utilisent généralement la privation androgénique intermittente chez ces patients.
- Le moment optimal du début de la privation androgénique n'est pas connu.
- Chez les patients présentant une récurrence biochimique suivant une thérapie radicale ou une radiothérapie de rattrapage, la privation androgénique peut être considérée s'il y a une progression locale symptomatique de la maladie ou une récurrence biochimique avec un temps de doublement de l'APS court (< 3 mois).
- Chez les patients présentant une récurrence biochimique suivant une thérapie radicale avec des métastases à distance, la privation androgénique est recommandée.

## TRAITEMENT D'UN CANCER DE LA PROSTATE AVANCÉ ET MÉTASTATIQUE SENSIBLE À LA CASTRATION

### Privation androgénique avec un agoniste ou un antagoniste de la LHRH (détails)

- La privation androgénique est l'approche privilégiée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique. Les agonistes de la LHRH, le leuprolide (Lupron Depot<sup>mc</sup>, Eligard<sup>mc</sup>), la goséréline (Zoladex<sup>mc</sup>), la busérelina (Suprefact<sup>mc</sup>) et la triptoréline (Trelstar<sup>mc</sup>) ont une efficacité similaire à celle de l'orchidectomie bilatérale en ce qui a trait à la survie globale.
- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, la privation androgénique avec le dégarelix (Firmagon<sup>mc</sup>), un antagoniste de la LHRH, est aussi indiquée.
- La privation androgénique avec un antiandrogène non stéroïdien en monothérapie n'est pas recommandée.

### Antiandrogènes pour le contrôle de la poussée de testostérone transitoire (flare-up) et le blocage androgénique total pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique (détails)

- Les experts du Québec consultés, ainsi que les consensus d'experts, recommandent généralement l'utilisation d'un antiandrogène pour contrôler la poussée transitoire de testostérone et l'exacerbation des symptômes associés à l'amorce d'un traitement avec un agoniste de la LHRH, principalement chez les patients à risque de développer des

complications. Par contre, un très faible niveau de données probantes appuie cette pratique.

- Le blocage androgénique total avec un antiandrogène non stéroïdien peut être envisagé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Il entraîne une faible augmentation du taux de survie globale et est associé à une augmentation des effets indésirables.

### Privation androgénique intermittente ou continue pour le traitement du cancer de la prostate avancé et métastatique (détails)

- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, la privation androgénique intermittente peut être envisagée avec précaution. Elle est associée à une amélioration de la fonction érectile et de la santé mentale. Toutefois, les experts du Québec consultés utilisent généralement la privation androgénique continue pour ces patients.
- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé sans métastases à distance, la privation androgénique intermittente est une option valable et elle est associée à une amélioration de certains aspects de la qualité de vie.

### **Surveillance du niveau de testostérone en cas de privation androgénique (détails)**

- Il est recommandé de surveiller le niveau de testostérone pour s'assurer de l'efficacité de la suppression hormonale. Si la suppression n'est pas maintenue pendant les 6 premiers mois, le traitement devrait être révisé afin de maximiser la suppression androgénique.

### **Privation androgénique et docetaxel pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (détails)**

- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, le traitement standard demeure la privation androgénique. Si les résultats de l'étude de phase III présentée par Sweeney et coll. (abrégé) se confirment, la combinaison de la privation androgénique et du docetaxel pourrait être envisagée pour traiter certains patients sélectionnés.

### **TRAITEMENT D'UN CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION (CPRC) AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE (détails)**

#### **Antiandrogènes pour le traitement d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec un agoniste de la LHRH (détails)**

- L'ajout d'un antiandrogène peut être envisagé chez les patients dont la maladie progresse malgré une privation androgénique avec un agoniste de la LHRH seul ou une orchidectomie bilatérale seule.
- Les experts du Québec consultés utilisent généralement le bicalutamide (Casodex<sup>mc</sup>) à la dose de 50 mg par jour.
- Chez les patients dont la maladie a progressé malgré un blocage androgénique total en traitement de première intention, l'antiandrogène doit d'abord être retiré, puis l'ajout d'un antiandrogène de remplacement peut être considéré.

#### **Traitement de première intention d'un CPRC métastatique (aucune chimiothérapie antérieure) (détails)**

- Chez les patients atteints d'un CPRC, il est recommandé que la privation androgénique soit maintenue peu importe les thérapies additionnelles. L'orchidectomie bilatérale est aussi une option.
- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique, asymptomatique ou peu symptomatique, un traitement avec l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide est recommandé. L'enzalutamide n'est présentement pas remboursé au



Québec. Un traitement avec le docetaxel peut aussi être envisagé chez les patients dont la maladie présente des signes de progression rapide.

- L'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide devraient être administrés jusqu'à une progression de l'APS ou une progression confirmée par la radiologie.
- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique asymptomatique ou peu symptomatique, le traitement avec le sipuleucel-T peut être envisagé. Toutefois, le sipuleucel-T n'est ni disponible ni remboursé au Québec.
- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui sont symptomatiques ou qui présentent des métastases viscérales, le docetaxel est recommandé. Pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au docetaxel, l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide sont des options raisonnables.
- La chimiothérapie recommandée est le docetaxel aux 3 semaines.
- Suivant un traitement avec l'acétate d'abiratéron, l'enzalutamide ou le docetaxel, le suivi de la réponse devrait inclure les niveaux d'APS et l'imagerie (y compris la scintigraphie osseuse).
- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique présentant uniquement des métastases osseuses symptomatiques sans métastases viscérales, le radium 223 est aussi une option indiquée.
- Les experts du Québec consultés utilisent généralement le docetaxel chez les patients atteints d'un CPRC métastatique plus agressif démontré par une histologie. Bien que peu de données soutiennent cette pratique, une chimiothérapie à base de sels de platine est aussi une option chez les patients atteints d'un CPRC métastatique présentant des caractéristiques anaplasiques associées à un carcinome à petites cellules.

#### **Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (ayant progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel) (détails)**

- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel, l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide sont recommandés. Le cabazitaxel est aussi une option indiquée; toutefois, il n'est pas remboursé au Québec.
- Selon les experts québécois consultés, chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel et qui présentent un faible niveau d'APS suggérant une maladie à haut degré de malignité, le cabazitaxel pourrait être considéré. Cependant, le cabazitaxel n'est pas remboursé au Québec.

- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel et présentant uniquement des métastases osseuses symptomatiques, sans métastases viscérales, le radium 223 est aussi une option indiquée.
- Chez les patients en bon état de santé général ayant obtenu une rémission suivant une chimiothérapie à base de docetaxel et chez qui les effets indésirables ont été acceptables, le retraitement avec le docetaxel est une option valable en cas de progression subséquente.
- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel, un traitement palliatif avec la mitoxantrone peut être envisagé.

#### **Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (résistant à l'acétate d'abiratéronne) (détails)**

- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique devenu résistant à l'acétate d'abiratéronne, l'enzalutamide ou le docetaxel peuvent être envisagés. Les experts du Québec consultés utilisent généralement le docetaxel chez ces patients qui présentent une maladie symptomatique. Pour les patients présentant une maladie peu symptomatique ou qui ne peuvent tolérer une chimiothérapie, l'enzalutamide est une option valable. Toutefois, l'enzalutamide n'est présentement pas remboursé au Québec.

#### **Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (résistant à l'enzalutamide) (détails)**

- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique devenu résistant à l'enzalutamide, les experts du Québec consultés préconisent généralement un traitement avec le docetaxel. Pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au docetaxel, l'acétate d'abiratéronne est une option raisonnable.

#### **Traitement de troisième intention d'un CPRC métastatique (ayant progressé après un traitement avec le docetaxel et l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide) (détails)**

- Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé après une chimiothérapie à base de docetaxel et un traitement avec l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide, les experts du Québec consultés estiment que l'agent qui n'a pas été utilisé (enzalutamide ou acétate d'abiratéronne) pourrait être considéré. Toutefois, aucune étude prospective n'appuie cette pratique. Ni l'acétate d'abiratéronne ni l'enzalutamide ne sont remboursés au Québec dans cette indication.
- De l'avis des experts du Québec consultés, chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou suivant une chimiothérapie à base de docetaxel et un traitement avec l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide, le cabazitaxel devrait être considéré. Toutefois, le cabazitaxel n'est pas remboursé au Québec.

## TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES ET PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS SQUELETTIQUES (détails)

### Traitement médical des métastases osseuses et prévention des atteintes squelettiques chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate sensible à la castration

- Chez les patients traités par privation androgénique, il est recommandé de surveiller la densité minérale osseuse.
- Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration non métastatique, l'administration de l'acide zolédronique ou du denosumab n'est pas indiquée, sauf chez les patients présentant une réduction de la densité minérale osseuse avec risque de fracture.

### Traitement médical des métastases osseuses chez les patients atteints d'un CPRC

- Chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses, l'acide zolédronique ou le denosumab sont recommandés.
- Chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses, le pamidronate n'est pas indiqué.
- L'acide zolédronique et le denosumab devraient être administrés aux quatre semaines, en combinaison avec des suppléments de vitamine D et de calcium.

- En présence d'un doute sur la santé dentaire du patient, avant d'entreprendre un traitement avec l'acide zolédronique ou le denosumab, il est recommandé de l'adresser à un dentiste pour une évaluation dentaire et pour la réalisation des interventions jugées nécessaires avant de commencer le traitement. Le dentiste doit être informé de la situation de santé du patient et des traitements envisagés. Le traitement peut être amorcé lorsque le dentiste juge que le patient est complètement rétabli. Le patient doit aussi être encouragé à avoir une bonne hygiène buccale.
- Chez les patients recevant le denosumab ou l'acide zolédronique, il est recommandé de faire une surveillance clinique mensuelle du niveau de calcium sérique.
- Chez les patients recevant l'acide zolédronique, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale mensuellement.

### Radiothérapie pour le traitement des métastases osseuses

- Pour le traitement d'un nombre limité de métastases osseuses douloureuses, le schéma de radiothérapie de 8 Gy en une fraction devrait généralement être préféré aux schémas multifractionnés (20 Gy en 5 fractions, 24 Gy en 6 fractions et 30 Gy en 10 fractions). Ce schéma est plus pratique (un seul traitement) et moins toxique que les autres.
- La réirradiation de sites métastatiques osseux douloureux devrait être considérée. Une réponse est obtenue chez environ la moitié des patients. Une dose de 8 Gy en une fraction est recommandée.

### Traitement de la compression médullaire causée par des métastases osseuses (détails)

- Les principales recommandations du guide de pratique clinique du CEPO de 2011 sur le traitement de la compression médullaire sont énoncées ici. Voir les détails pour les recommandations complètes, la conclusion du guide et un algorithme de traitement.
- Le CEPO recommande :
  - qu'une corticothérapie comprenant une dose de 16 mg/jour de dexaméthasone soit immédiatement administrée aux patients symptomatiques dès que la compression médullaire est diagnostiquée ou soupçonnée (recommandation de grade B);
  - qu'un régime court de radiothérapie (8 Gy x 1 ou 4 Gy x 5) soit administré aux patients présentant une compression médullaire et un mauvais pronostic vital (pointage de Tokuhashi de 0 à 8) (recommandation de grade B);
  - qu'un régime long de radiothérapie (3 Gy x 10 ou 2,5 Gy x 15 ou 2 Gy x 20) soit administré aux patients présentant une compression médullaire inopérable et un bon pronostic vital (pointage de Tokuhashi de 9 à 15) (recommandation de grade B);
- qu'une chirurgie décompressive (comprenant une stabilisation spinale) suivie d'un régime long de radiothérapie (3 Gy x 10 ou plus) soit offerte aux patients ayant reçu un diagnostic de compression médullaire et présentant une seule lésion compressive, aucun déficit moteur complet depuis plus de 48 heures, un bon statut de performance accompagné d'une instabilité spinale, d'une compression causée par le déplacement d'un fragment vertébral ou d'au moins un symptôme neurologique (y inclus la douleur) (recommandation de grade B).

### TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE (détails)

- L'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire est recommandée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

### SOINS PALLIATIFS (détails)

- Il est recommandé d'offrir des soins palliatifs aux patients atteints d'un CPRC présentant des symptômes ou qui ont une qualité de vie réduite.



# DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

### DÉPISTAGE : DOSAGE DE L'APS ET TOUCHER RECTAL

Bien que le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) et le toucher rectal soit associé à une baisse de la mortalité, l'inquiétude sur les méfaits d'un tel dépistage a été soulevée, y inclus la possibilité de résultats faussement positifs conduisant à des biopsies inutiles et le risque de douleur et d'infection. Il existe également une possibilité de surtraitement du cancer de la prostate indolent, peu susceptible d'évoluer au cours de la vie du patient. Les conséquences néfastes de la chirurgie et de la radiothérapie lors du traitement du cancer de la prostate ont été bien documentées (douleur, incontinence, dysfonction sexuelle et problèmes intestinaux) ([détails](#)). L'avantage du dépistage du cancer de la prostate a donc été mis en doute, en particulier pour les hommes âgés de plus de 74 ans et ceux avec d'importantes comorbidités et une espérance de vie inférieure à 10 ans [2-4]. **Les experts du Québec consultés recommandent que le dépistage du cancer de la prostate à l'aide du dosage de l'APS et du toucher rectal soit fait sur la base d'une décision éclairée à laquelle participeront le patient et ses proches en tenant compte des avantages et des inconvénients potentiels ainsi que des options alternatives au dépistage.**

Quelques essais randomisés et des méta-analyses ayant évalué l'impact de la détection précoce du cancer de la prostate sur la survie des patients ont été publiés [5-13]. Les tableaux suivants résument les principaux résultats et conclusions obtenus (études randomisées et méta-analyses).

**Études randomisées ayant évalué l'efficacité d'un programme de dépistage**

Étude	n		Âge	Méthode de dépistage	Suivi (médiane)	Mortalité par cancer de la prostate (RR)	Conclusion
	Contrôle	Dépistage					
ERSPC, 2012 [8]	89 353	72 890	55-64 ans	APS (> 2,5-10 ng/ml médiane 3 ng/ml) et TR	11 ans	0,62 (IC 95 % 0,45-0,85) p = 0,003	Le dépistage (APS) diminue de manière significative la mortalité associée au cancer de la prostate.
Norrköping et coll. 2011 [10]	7 532	1 494	50-69 ans	TR seulement, après 1993 : TR et APS (> 4 ng/ml)	Diagnostic : 13 ans Mortalité : 20 ans	1,16 (IC 95 % 0,79-1,72) p = n.d.	Aucune différence entre le groupe de patients qui ont eu un dépistage et le groupe témoin.
Göteborg et coll. 2010 [14]	9 952	9 952	50-64 ans Entre 1940-1944	APS (> 3 ng/ml, jusqu'en 1998 et > 5 ng/ml ensuite) (TR si APS anormal)	14 ans	0,56 (IC 95 % 0,39-0,82) p = 0,002	Le risque de mortalité attribuable au cancer de la prostate est diminué de moitié à la suite d'un dépistage. Par contre, le taux de faux positifs est substantiel.
PLCO, 2009 [5]	38 350	38 343	55-74 ans	APS (> 4 ng/ml) et TR	11,5 ans	1,09 (IC 95 % 0,87-1,36) p = n.d.	Aucune différence entre le groupe de patients ayant eu un dépistage et le groupe témoin
Québec, 2004 [12]	15 353	31 133	45-80 ans	APS (> 3 ng/ml) et TR TRUS si anormal	11 ans	0,385 (IC 95 % 0,207-0,714) p = 0,0025	Une diminution significative de la mortalité est observée en présence de dépistage.

APS : antigène prostatique spécifique; ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, inclut les résultats de Göteborg (1940-1944); n.d.: non disponible; PLCO : Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial; RR: risque relatif; TR : toucher rectal, TRUS : Transrectal ultrasonography.

**Méta-analyses ayant évalué l'efficacité d'un programme de dépistage**

Étude	Études incluses	Résultat	RR (écart type)	Conclusion
Lee et coll. 2013 [13]	6 études	<b>Mortalité spécifique au cancer de la prostate</b>		Le dépistage avec l'évaluation du taux d'APS seul n'est pas suffisant pour détecter les cancers de la prostate à un stade précoce et pour diminuer la mortalité.
		Spécifique à l'utilisation de l'APS	0,93 [0,81-1,07]	
		Spécifique à l'utilisation de l'APS et TR	0,99 [0,98-1,01]	
		<b>Diagnostic cancer de la prostate</b>		
		Stade I	1,67 [0,95-2,94]	
		Stade II	1,39 [1,33-1,45]	
		Stades III et IV	0,94 [0,85-1,04]	
Ilic et coll. 2013 (Cochrane) [7]	5 études	Mortalité spécifique au cancer de la prostate Mortalité globale	1,00 (0,96-1,17) 1,00 (0,96-1,03)	Le dépistage du cancer de la prostate ne diminue pas de manière significative la mortalité spécifique au cancer de la prostate ou la mortalité globale.
Lumen et coll. 2012 [15]	8 études	Mortalité spécifique au cancer de la prostate Mortalité globale	0,88; p = 0,18 0,90; p = 0,27	Aucune différence statistiquement significative. Le dépistage est associé à une augmentation de la détection de cancer de la prostate à un stade plus localisé et moins agressif.

APS : antigène prostatique spécifique; RR : risque relatif; TR : toucher rectal

À la suite de ces études, divers organismes ont fait des recommandations concernant l'accès au dépistage du cancer de la prostate. Le tableau suivant présente un résumé de ces recommandations.



**Recommandations de différents organismes concernant le dépistage du cancer de la prostate**

Organisme	Recommandations	Décision discutée avec le patient
Collège des médecins du Québec, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager le dépistage chez les hommes de 55 à 70 ans ayant une espérance de vie de plus de 10 ans</li> <li>• Envisager le dépistage chez les hommes de moins de 55 ans ayant un risque plus élevé de cancer de la prostate (antécédents familiaux ou race noire)</li> <li>• Informer les hommes des avantages et des inconvénients du dépistage</li> <li>• Aucun dépistage chez les hommes âgés de plus de 70 ans et chez ceux dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans</li> </ul>	Oui
ACS, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Commencer le dosage de l'APS à 50 ans pour la majorité des hommes</li> <li>• Commencer le dosage de l'APS à 45 ans pour les hommes de race noire</li> <li>• Commencer le dosage de l'APS à 40 ans si un membre de la famille du premier degré a reçu un diagnostic de cancer de la prostate</li> </ul>	Oui
ACP, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun dépistage en général</li> <li>• Commencer le dépistage entre 50 et 69 ans si :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espérance de vie de plus de 10 ans</li> <li>• Informer les patients des avantages et inconvénients</li> <li>• Tenir compte de la préférence du patient</li> </ul> </li> </ul>	Oui
AUA, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de dépistage chez les hommes de moins de 54 ans</li> <li>• Discuter avec les hommes qui ont entre 55 et 69 ans</li> <li>• Aucun dépistage chez les hommes âgés de 70 ans et ceux dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans</li> </ul>	Oui
ASCO, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistage si l'espérance de vie est de plus de 10 ans, après discussion des avantages et des inconvénients</li> <li>• Aucun dépistage chez les hommes dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans</li> </ul>	Oui
USPSTF, 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun dépistage</li> </ul>	Oui
ACPM, 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun dépistage pour la population en général</li> <li>• Les patients à risque élevé (antécédents familiaux ou race noire) peuvent bénéficier du dépistage</li> </ul>	Oui

ACP : American College of Physicians; ACPM : American College of Preventive Medicine; ACS : American Cancer Society; ASCO : American Society of Clinical Oncology; AUA : American Urology Association; USPSTF : US Preventive Services Task Force. Adapté de [16].

## 3.1 GÉNÉRALITÉ

Aucune de ces lignes directrices ne recommande le dépistage universel du cancer de la prostate par dosage de l'APS ou par toute autre méthode disponible. L'USPSTF suggère une utilisation limitée du dépistage et ne le recommande pas pour les hommes de tout âge. Cette source indique que la prise de décision éclairée ne doit être utilisée que lorsque les hommes demandent un test [17]. En revanche, les autres organisations recommandent de proposer un dépistage (dosage de l'APS et TR) chez les hommes âgés de 50 à 70 ans. De plus, les antécédents familiaux du patient, l'espérance de vie et la race sont des facteurs qui peuvent influencer sur l'âge du début du dépistage et qui doivent être pris en considération.

Le dépistage du cancer de la prostate est peu susceptible d'apporter un avantage aux hommes dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans compte tenu de la progression lente de la maladie. Alors que les preuves médicales suggèrent un arrêt du dépistage chez les hommes qui développent des comorbidités importantes, l'application au dépistage d'une limite d'âge supérieure fait moins consensus. Une analyse à partir de données du registre SEER-Medicare a souligné l'importance de prendre en considération la présence de comorbidités. Chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé âgés de 75 ans et plus, la mortalité par cancer de la prostate sans traitement curatif à 10 ans était de 5,0 % pour les patients avec un cancer modérément différencié en présence de deux ou plusieurs comorbidités. La mortalité par cancer de la prostate à 10 ans a été de 18,8 % chez les hommes atteints de cancers indifférenciés en présence de deux ou plusieurs comorbidités [18].

La plupart des lignes directrices encouragent une approche de décision partagée concernant le dépistage du cancer de la prostate. Cette décision partagée implique une communication entre le patient et les professionnels de la santé. L'information discutée doit comprendre les options (dépistage ou non) et les implications de chacune de ces options (p. ex. : la survie, les effets indésirables du traitement, l'anxiété, la détection tardive d'un cancer de la prostate), y compris l'incertitude scientifique entourant les bénéfices attendus et les inconvénients.

Des outils d'aide à la décision pour le patient ont été élaborés par plusieurs organismes. L'INESSS a publié en 2013 le [Résumé de l'exploration de la littérature scientifique concernant l'impact d'outils d'aide à la décision disponibles pour le dépistage du cancer de la prostate](#) [19]. Ce travail avait pour but de répertorier les outils valides qui ont fait leurs preuves dans la prise de décision partagée et d'évaluer s'ils étaient applicables dans le contexte québécois.

Deux revues systématiques évaluant l'impact des outils d'aide à la décision ont été retenues à la suite de la revue de la littérature [20, 21]. À la lumière de ces résultats, les auteurs rapportent que les outils d'aide à la décision offerts améliorent, à court terme, la connaissance des avantages et des inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par l'APS (RR = 19,5 % [IC 95 % : 14,2 – 24,8 %, p < 0,001]). Les patients qui ont été exposés à un outil d'aide à la décision ont semblé moins intéressés à opter pour le test de dépistage (RR = - 3,5 [IC 95 % : 0,0 – 7,2 %, p = 0,05]). De plus, ils étaient

plus intéressés à choisir de ne subir aucun traitement actif comme option thérapeutique en cas de dépistage d'un cancer de la prostate (RR = 1,53 [IC 95 % : 1,31 – 1,77], p < 0,001). Le tableau suivant présente quelques outils d'aide à la décision proposés par certains organismes.

#### Outils d'aide à la décision concernant le dépistage du cancer de la prostate

Organisme	Site Web
Collège des médecins du Québec	<a href="http://www.cmq.org/fr/RSSFeeds/~~/media/Files/Depliants/Depliant-depistage-cancer-prostate-2013.pdf">http://www.cmq.org/fr/RSSFeeds/~~/media/Files/Depliants/Depliant-depistage-cancer-prostate-2013.pdf</a>
American Cancer Society, 2010	<a href="http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-024618.pdf">http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-024618.pdf</a>
American Society of Clinical Oncology, 2013	<a href="http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/psa_pco_decision_aid_71612.pdf">http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/psa_pco_decision_aid_71612.pdf</a>
The Prostate Cancer Research Foundation and European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, 2014	<a href="http://www.prostatecancer-riskcalculator.com">http://www.prostatecancer-riskcalculator.com</a>
Mayo Clinic, 2014	<a href="http://www.mayoclinic.com/health/prostate-cancer/HQ01273">http://www.mayoclinic.com/health/prostate-cancer/HQ01273</a>

### **DOSAGE DE PCA3 COMME OUTIL DE DÉPISTAGE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE DÉVELOPPER UN CANCER DE LA PROSTATE ET QUI ONT EU UNE BIOPSIE NÉGATIVE ANTÉRIEUREMENT**

Le test PCA3 est un test urinaire diagnostique indiqué pour aider le clinicien à déterminer la nécessité d'une reprise de biopsie pour les hommes chez qui on soupçonne un cancer de la prostate. Ce test est peu efficace pour prédire une biopsie positive (valeur prédictive positive), mais il présente une bonne efficacité à prédire une biopsie négative (valeur prédictive négative). Par rapport au meilleur jugement clinique ou à un nomogramme, qui prennent en considération différents facteurs de risque cliniques reconnus, l'utilisation du score PCA3 permet de réduire le nombre de biopsies inutiles (vrais négatifs) de 11 % à 38 %, tout en réduisant le nombre de cas de cancers de la prostate ratés (faux négatifs) d'environ 7 % absolu. Cette amélioration de la performance doit être mise en perspective avec les coûts associés au test.

L'ARN non codant du gène Prostate CANcer gene 3 (PCA3) est surexprimé spécifiquement dans les cellules de cancer de la prostate [22, 23]. Plusieurs études ont montré que l'expression de PCA3 dans les sédiments prostatiques de l'urine, ou le score PCA3 (le ratio du nombre de copies des ARNm de PCA3/APS x 1000), corrèle avec une biopsie positive de cancer de la prostate [23-27].

Afin de tester la validité de l'utilisation du score PCA3 dans la prédiction d'une biopsie positive, Tombal et coll. ont déterminé le score PCA3 chez 1 024 patients du groupe placebo de l'étude REDUCE à partir d'échantillons d'urine collectés juste avant les biopsies planifiées à 2 ans et à 4 ans [28] (REDUCE : étude sur l'utilisation du dutastéride chez des patients à risque élevé de développer un cancer de la prostate [APS 2,5-10 ng/ml, biopsie initiale négative] [29]). La valeur clinique du meilleur jugement clinique (1), basé sur les recommandations d'experts urologues, a été comparée à celle du score PCA3 seul (2) et au meilleur jugement clinique + score PCA3 (3). Les résultats ont été comparés aux résultats de biopsies. Un seuil de score PCA3 de 20 a été utilisé pour la prédiction d'une biopsie positive (biopsie appropriée). Dans cette cohorte, 183 hommes ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate (18 %). Pour la détection d'un cancer de la prostate, les valeurs prédictives positives ont été très faibles, soit de 18 %, 26 % et 33 % pour les méthodes 1, 2 et 3 respectivement. Toutefois, les valeurs prédictives négatives ont été élevées, soit de 83 %, 90 % et 90 % respectivement. Ces données suggèrent que la capacité de prédire une biopsie positive avec toute méthode est assez faible, mais celle de prédire que la biopsie sera négative est assez bonne, avec un taux de 10 % de faux négatifs pour les méthodes comprenant le score PCA3, comparativement à 17 % pour le meilleur jugement clinique. C'est dire qu'en prenant la décision de ne pas faire de biopsie sur la base du score PCA3, 7 % moins de cas de cancer auraient été ratés. Dans le contexte de l'étude, le nombre de biopsies aurait été réduit de 26 %, 52 % et 64 % avec les méthodes 1, 2 et

## 3.1 GÉNÉRALITÉ

3 respectivement. Pour la détection d'un cancer de la prostate de score de Gleason  $\geq 7$ , les valeurs prédictives positives ont été mauvaises avec toutes les méthodes, soit de 5 %, 10 % et 13 %. Par contre, les valeurs prédictives négatives ont été excellentes, soit de 95 %, 99 % et 99 %. De façon similaire, à partir d'une cohorte de patients présentant une concentration sérique de l'APS entre 2,5 et 10 ng/ml ou un toucher rectal suspect, de la Taille et coll. ont montré qu'avec un seuil de score PCA3 de 20, 205/516 biopsies (40 %) auraient pu être évitées et 5 cas (2 %) de maladie de score de Gleason  $\geq 7$  auraient été manqués (première biopsie, 40 % des biopsies positives dans la cohorte) [25]. Chez des hommes ayant eu une ou deux biopsies négatives dans le passé, Haese et coll. ont rapporté que le score PCA3 avec un seuil de 20 aurait permis d'éviter 204/463 biopsies (44 %), mais qu'il aurait raté 11 cas (2,4 %) de maladie de score de Gleason  $\geq 7$  (28 % des biopsies positives dans la cohorte) [27].

Hansen et coll. ont développé un nomogramme afin de prédire la probabilité de détecter un cancer de la prostate à la biopsie chez des patients présentant une concentration sérique de l'APS de 2,5 à 10 ng/ml ou un toucher rectal suspect [30]. Les paramètres inclus dans ce nomogramme étaient l'âge, la concentration sérique de l'APS, la suspicion au toucher rectal, le volume de la prostate, avec ou sans le score PCA3. Dans cette cohorte de 692 hommes, la biopsie a été positive chez 46 % des hommes, et 20 % des hommes de la cohorte avaient une maladie de score de Gleason  $\geq 7$ . De façon générale, le nomogramme avec l'utilisation du score PCA3 aurait permis d'éviter un plus grand nombre de biopsies et

d'obtenir moins de faux négatifs que le nomogramme sans le score PCA3. Par exemple, à un seuil de probabilité de cancer de la prostate de 25 %, l'utilisation du nomogramme avec score PCA3 aurait permis de réduire le nombre de biopsies de 11 % (29 % contre 18 %), tout en réduisant le nombre de faux négatifs de cancer de la prostate de 7 % (valeur prédictive négative [VPN] : 86 % contre 79 %) et de réduire les faux négatifs de maladie de score de Gleason  $\geq 7$  de 4 % (VPN : 99 % contre 95 %).

### UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE LA 5-ALPHA-RÉDUCTASE CHEZ LES HOMMES ATTEINTS D'UNE HYPERPLASIE DE LA PROSTATE

L'utilisation d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase a été associée à une réduction significative de l'incidence du cancer de la prostate chez des populations d'hommes en santé et à risque élevé de développer un cancer de la prostate. Leur utilisation pourrait toutefois légèrement augmenter le risque d'un diagnostic de cancer de la prostate de grade élevé. De plus, la détection du cancer de la prostate par le dosage de l'APS ou par toucher rectal serait plus sensible avec la prise de finastéride. La durée du suivi des études disponibles ne permet pas de statuer sur un éventuel effet de la prise d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase sur la survie.

La 5-alpha-réductase est une enzyme qui convertit la testostérone en 5-alpha-dihydrotestostérone, un androgène dont l'activité relative pour le maintien du poids de la prostate et de la masse des canaux prostatiques est plus élevée que celle de la testostérone [31]. Les inhibiteurs de 5-alpha-

## 3.1 GÉNÉRALITÉ

réductase sont indiqués pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate symptomatique chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate. Deux grandes études randomisées ont montré que les inhibiteurs de 5-alpha-réductase pouvaient prévenir le développement du cancer de la prostate chez des hommes en santé ou à risque élevé de développer un cancer de la prostate [29, 32]. L'utilisation de ces médicaments pour cette indication n'est toutefois pas reconnue à l'heure actuelle.

Dans l'étude *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), des hommes présentant un toucher rectal normal et une concentration sérique de l'APS  $\leq 3$  ng/ml ont été randomisés à recevoir du finastéride ou un placebo (n = 18 882, résultats analysés : n = 9 060) [32]. Une biopsie était recommandée si le toucher rectal était anormal ou si la concentration sérique de l'APS excédait 4 ng/ml lors des examens de suivi (ajustement de la concentration pour le groupe finastéride). Une biopsie était faite après un suivi de 7 ans si les examens avaient toujours été normaux. La proportion des hommes qui ont développé un cancer de la prostate a été significativement plus faible dans le groupe finastéride en comparaison avec celle du groupe placebo (18,4 % contre 24,4 %; réduction relative du risque [RRR] = 24,8 %, p < 0,001). Toutefois, parmi les patients chez qui un cancer a été diagnostiqué, une proportion plus grande ont présenté un cancer de score de Gleason de 7 à 10 dans le groupe finastéride que dans le groupe placebo (37 % contre 22,2 %, p < 0,001; RR = 1,67 [IC 95 % : 1,44-1,93], p = 0,005). Lorsque rapportées sur la population totale, les proportions de patients étaient

de 6,4 % et 5,1 %, respectivement (RR = 1,27 [IC 95 % : 1,07-1,5]). Aucune donnée n'a été rapportée concernant la survie.

Dans l'étude *Reduction by dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE), des hommes présentant une concentration sérique de l'APS entre 2,5 et 10 ng/ml et une biopsie normale (risque élevé de développer un cancer de la prostate) ont été randomisés à recevoir du dutastéride ou un placebo (n = 8 231) [29]. Une nouvelle biopsie était faite à 2 ans et à 4 ans. Parmi les 6 729 patients chez qui une biopsie a été répétée ou chez qui une chirurgie a été effectuée, une proportion plus faible d'hommes ont développé un cancer dans le groupe dutastéride comparativement au groupe placebo (19,9 % contre 25,1 %; RRR = 22,8 %, p < 0,001). Considérant la cohorte totale, la proportion des patients présentant un cancer de score de Gleason 7 à 10 n'a pas été différente entre les groupes dutastéride et placebo (6,9 % contre 6,8 %, p = 0,81), ni celle de score de Gleason 8 à 10 (0,9 % contre 0,6 %, p = 0,15). Toutefois, au cours des années 3 et 4, une plus grande proportion de patients du groupe dutastéride ont développé un cancer de score de Gleason 8 à 10 (12 patients contre 1, p = 0,003). À la fin du suivi de 4 ans, 1,7 % des patients du groupe dutastéride et 1,9 % de ceux du groupe placebo étaient décédés, mais aucun du cancer de la prostate (p = 0,65).

Les deux études suggèrent que les inhibiteurs de 5-alpha-réductase réduisent le risque de développer un cancer de la prostate chez les hommes en santé comme chez ceux présentant un risque élevé. Par contre,

## 3.1 GÉNÉRALITÉ

si un cancer se développe, le risque qu'il soit de grade élevé pourrait être plus grand. Des analyses subséquentes de l'étude PCPT ont montré que la sensibilité et la surface sous la courbe (AUC) *receiver operating characteristic* (ROC) du dosage de l'APS étaient accrues pour la détection du cancer de la prostate avec la prise de finastéride [33]. De façon similaire, la sensibilité du toucher rectal pour la détection du cancer de la prostate était aussi accrue avec la prise de finastéride [34]. Les auteurs de ces études ont donc suggéré que la plus grande proportion de cancers de la prostate de grade élevé était possiblement attribuable, du moins en partie, à une meilleure sensibilité des méthodes de détection avec la prise de finastéride, ce qui impliquerait aussi que l'effet du finastéride dans la prévention du cancer de la prostate a été sous-estimé dans l'étude. Des analyses post hoc de l'étude REDUCE ont aussi montré que la sensibilité du dosage de l'APS était supérieure pour la détection du cancer de la prostate avec la prise de dutastéride pour les cancers de tous grades, de score de Gleason 7 à 10, mais pas pour ceux de score de Gleason 8 à 10 [35]. La spécificité était toutefois inférieure avec la prise de dutastéride.

Une grande étude rétrospective suédoise de type cas témoins appariés a examiné le risque de développer un cancer de la prostate associé à l'exposition à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase chez des patients présentant des symptômes au niveau des voies urinaires inférieures [36]. Un total de 133 671 patients sans cancer de la prostate (groupe témoin) ont été appariés à 26 735 patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate (appariement 5 : 1). Environ 5 % des patients avaient été

exposés à un inhibiteur de 5-alpha-réductase (groupe témoin : 5,6 % et groupe cas : 4,7 %). À l'analyse multivariée, l'exposition à un inhibiteur de 5-alpha-réductase a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de développer un cancer de la prostate de tout grade (OR = 0,89 [IC 95 % : 0,84-0,94],  $p < 0,001$ ), de score de Gleason 2 à 6 (OR = 0,88 [IC 95 % : 0,8-0,96],  $p < 0,001$ ) et de score de Gleason 7 (OR = 0,85 [IC 95 % : 0,77-0,94],  $p < 0,001$ ). Le risque de développer un cancer de la prostate de score de Gleason 8 à 10 n'a toutefois pas été supérieur pour les patients qui avaient été exposés à un inhibiteur de 5-alpha-réductase (OR = 1,01 [IC 95 % : 0,9-1,13],  $p = 0,46$ ). Il est à noter que les critères d'inclusion de cette étude étaient différents de ceux des études randomisées PCPT et REDUCE. De plus, chez les patients témoins exposés à un inhibiteur de 5-alpha-réductase, il n'y avait pas de moyen pour les chercheurs d'exclure la prévalence d'un cancer de la prostate autrement qu'en introduisant au devis une période de restriction (6 mois) entre le début de la prise de l'inhibiteur et le diagnostic de cancer. Ces considérations pourraient expliquer les différences de résultats observées entre les études.

### COMITÉ DES THÉRAPIES DU CANCER

La prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de cancer est reconnue pour permettre l'optimisation du traitement et l'obtention de meilleurs résultats [37-43]. Le nombre et la variété des options de traitement du cancer de la prostate peuvent rapidement devenir

## 3.1 GÉNÉRALITÉ

complexes pour le patient et sa famille. La prise de décision peut se compliquer par la possibilité et la crainte d'obtenir de mauvais résultats [44]. Il est aussi possible que les patients reçoivent de l'information partielle et contradictoire selon le spécialiste consulté, entraînant ainsi une prise de décision difficile quant au meilleur traitement à choisir [45-47]. **Compte tenu de l'émergence de nombreux traitements potentiels, une gestion multidisciplinaire des patients est requise. Elle devrait inclure les médecins traitants et les services de soutien, ce qui permettrait la mise en place d'une stratégie globale de traitement individualisée selon les besoins du patient.**

Un comité multidisciplinaire des soins dans les cas de cancer de la prostate (comité des thérapies du cancer) est formé de différents spécialistes qui peuvent discuter de toutes les options de traitement. Le comité des thérapies du cancer devrait impliquer l'interaction en temps réel entre les spécialistes (y compris des urologues, des oncologues, des radio-oncologues et des psychologues) et le patient ou un représentant de ce dernier [48]. L'élément essentiel avec l'approche multidisciplinaire est d'éduquer les patients de manière que ces derniers participent au processus de la prise de décision quant aux traitements considérés (prise de décision partagée).

Valdagni et coll. ont proposé un modèle d'organisation d'un comité des thérapies du cancer. Les auteurs recommandent que les cas discutés lors des réunions des membres d'un tel comité soient ceux des patients qui répondent à une des situations suivantes [49] :

- Diagnostic encore incertain;
- Diagnostic de cancer confirmé pouvant être considéré pour un traitement radical ou une stratégie d'observation;
- Suivant une chirurgie, à la réception des résultats de l'histopathologie pour discuter de la possibilité de l'administration d'autres soins;
- Suivant un traitement radical, en présence de symptômes, de signes de récurrence, de maladie avancée ou métastatique.

L'EAU stipule que les décisions relatives à la gestion des traitements doivent être prises après que ces derniers auront été discutés par une équipe multidisciplinaire comprenant des urologues, des oncologues et des radio-oncologues, et à la suite de l'évaluation des avantages et des effets indésirables potentiels de chaque modalité de traitement par les patients compte tenu de leurs facteurs individuels [50].



### **RAPPORT DE PATHOLOGIE SYNOPTIQUE**

L'utilisation du rapport synoptique de pathologie utilisant le système de classification TNM pour les carcinomes de la prostate de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est fortement recommandée pour la description pathologique du cancer de la prostate [51]. Les rapports traditionnels écrits peuvent introduire un degré élevé de variabilité, et parfois même ne pas contenir certains renseignements essentiels. Des associations (College of American Pathologists [CAP], Professional Association of German Pathologists) ont élaboré des protocoles et des listes de contrôle contenant l'information spécifique pour certaines tumeurs, à compléter par les pathologistes. En général, ces données sont pertinentes et essentielles pour la prise d'une décision thérapeutique et l'évaluation du pronostic.

À cet égard, plusieurs ont démontré que l'utilisation des listes du CAP pour les rapports de pathologie en cas de cancer réduit significativement l'omission d'information et améliore la cohérence des données [52-54]. L'utilisation du rapport synoptique permet d'uniformiser le contenu et la terminologie utilisée, selon les meilleures preuves disponibles, de manière à s'assurer que toute l'information à colliger s'y trouve. En 2013, une étude ontarienne a rapporté une corrélation fortement positive entre la satisfaction des cliniciens et l'obtention de l'ensemble de l'information colligée avec l'utilisation des rapports de pathologie synoptiques comme

outil d'aide à la décision clinique pour le diagnostic, le pronostic et le traitement des patients atteints de cancer [55].

En particulier pour le carcinome de la prostate, les données pertinentes comprennent le type histologique de la tumeur, y compris le classement avec le score de Gleason, des précisions sur le degré de propagation de la tumeur intra et extraprostatique, l'envahissement lymphovasculaire et périmérial, le statut intégral des marges chirurgicales comprenant la spécification de la présence de marges positives et le statut des ganglions lymphatiques si ces derniers ont été réséqués [56].

Aumann et coll. ont comparé la présence de onze éléments dans trois types de rapports de pathologie, soit dans les rapports descriptifs (aucune structure définie) (n = 411), les rapports synoptiques dérivés des éléments contenus dans le TNM (n = 333) et un rapport synoptique standardisé (n = 305) entre 2002 et 2010 [56]. Les éléments recherchés étaient l'histologie de la tumeur selon l'OMS, le score de Gleason, la propagation intraprostatique de la tumeur (infiltration d'un seul ou des deux lobes, plus ou moins la moitié du lobe), l'extension extraprostatique, l'envahissement des vésicules séminales, l'envahissement périmérial, l'envahissement des vaisseaux lymphatiques, l'envahissement des vaisseaux sanguins, le statut intégral des marges chirurgicales (comprenant la spécification de marges positives), le statut ganglionnaire et le stade TNM complet (comprenant pN en présence de ganglions lymphatiques réséqués) en fonction de la sixième ou de la septième version de la classification de l'UICC [57, 58].

Seulement 2,7 % des rapports descriptifs rapportaient les 11 éléments (médiane = 7 éléments) tandis que 43,5 % des rapports synoptiques dérivés du TNM (médiane = 10 éléments) et 97,2 % des rapports synoptiques standardisés contenaient ces éléments (médiane = 11 éléments). Les différences les plus remarquables observées entre les trois types de rapport ont été ce qui concernait la documentation sur la propagation de la tumeur intraprostatique, l'extension extraprostatique, l'envahissement des vésicules séminales, le statut de la marge chirurgicale, la classification TNM complète et l'envahissement lymphovasculaire et périneural. En général, les rapports descriptifs contenaient peu ou pas d'information importante concernant l'extension intraprostatique et extraprostatique de la tumeur et l'envahissement des vésicules séminales.

Un protocole pour l'examen de spécimens provenant de patients atteints du cancer de la prostate a fait l'objet d'une validation, le 13 septembre 2011, par des cliniciens québécois experts dans le domaine ([détails](#)) [59]. Ce protocole est une adaptation de la version du 1<sup>er</sup> février 2011 élaborée par les membres du comité sur le cancer du CAP. Les modifications apportées ont par la suite été entérinées par le Comité consultatif en anatomopathologie de la DQC du ministère de la Santé et des Services sociaux à l'occasion d'une rencontre tenue le 5 octobre 2011. Une mise à jour du protocole du CAP a été faite au mois de juin 2012 [60]. La traduction du protocole du CAP par la DQC, soutenue par le comité ministériel d'anatomopathologie, est attendue au printemps 2015.

### **STADIFICATION pTNM**

**Le CAP et les experts du Québec consultés recommandent l'utilisation de la 7<sup>e</sup> édition du système de classification TNM pour les carcinomes de la prostate, publiée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union internationale contre le cancer (UICC) [51, 59, 60].**

Une stadification précise et uniforme est essentielle pour la détermination du pronostic, le choix du traitement, l'évaluation de la réponse potentielle et l'échange d'information et de données entre les spécialistes engagés dans le traitement du patient. La stadification TNM a été introduite pour la première fois en 1992 par l'AJCC et l'UICC dans le but d'optimiser la précision du pronostic [61]. La 7<sup>e</sup> édition, publiée en 2010, inclut plusieurs changements dans la stadification du cancer de la prostate [51]. Ces changements comprennent l'inclusion de l'extension extraprostatique et de l'envahissement microscopique du col de la vessie, les deux étant inclus dans la catégorie T3a, la reconnaissance du score de Gleason comme classification standard et l'incorporation du score de Gleason et du niveau de l'APS préopératoire dans le regroupement des stades. Le tableau suivant présente la 7<sup>e</sup> édition de la classification pTNM.

**Classification pTNM (7<sup>e</sup> édition)****pT – Tumeur primaire**

pTX	Tumeur primitive impossible à évaluer
pT0	Aucun signe de tumeur primitive
pT2	Tumeur confinée à l'intérieur de la prostate*
pT2a	Envahissement unilatéral, limité à la moitié d'un côté ou moins
pT2b	Envahissement unilatéral avec atteinte de plus de la moitié d'un côté, mais non des deux côtés
pT2c	Envahissement tumoral bilatéral
pT3	Envahissement tumoral de la capsule prostatique*
pT3a	Extension extracapsulaire (unilatérale ou bilatérale) et/ou envahissement microscopique du col vésical
pT3b	Envahissement tumoral d'une vésicule séminale (ou des deux)
pT4	Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes autres que les vésicules séminales : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles releveurs et (ou) plancher pelvien

**pN- Ganglions lymphatiques régionaux**

pNX	Impossible à évaluer
pN0	Absence de métastases ganglionnaires régionales
pN1	Métastases dans un ou des ganglions régionaux

**pM – Métastases à distance**

pM1	Métastases à distance
pM1a	Un ou des ganglions lymphatiques non régionaux
pM1b	Os
pM1c	Autre site avec ou sans atteinte osseuse

\* Un envahissement de l'apex ou dans (non au-delà de) la capsule prostatique est classé T2 plutôt que T3.

**Regroupements de stades anatomiques et pronostiques comprenant le taux de l'APS et le score de Gleason**

<b>Groupements de stades</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>APS</b>	<b>Score de Gleason</b>
I	T1a – c	N0	M0	APS < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APS < 10	Gleason ≤ 6
	T1 – 2a	N0	M0	APS X	Gleason X
IIA	T1a – c	N0	M0	APS < 20	Gleason 7
	T1a – c	N0	M0	APS > 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APS > 10 < 20	Gleason < 6
	T2a	N0	M0	APS < 20	Gleason < 7
	T2b	N0	M0	APS < 20	Gleason < 7
IIB	T2b	N0	M0	APS X	Gleason X
	T2c	N0	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
	T1 – 2	N0	M0	APS ≥ 20	Tout score de Gleason
III	T1 – 2	N0	M0	Tout taux d'APS	Gleason > 8
	T3a – b	N0	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
IV	T4	N0	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
	Tout stade T	N1	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
	Tout stade T	Tout stade N	M1	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason

### **SOUS-CLASSIFICATION pT2**

Contrairement à la sous-classification des stades T2 cliniques, l'utilisation de la sous-classification pT2 demeure controversée concernant les effets de l'information sur le pronostic. Avant 1997, les tumeurs pT2 (tumeurs confinées à la prostate) étaient classifiées en trois catégories distinctes, soit pT2a (envahissement unilatéral limité à la moitié d'un côté ou moins), pT2b (envahissement unilatéral avec atteinte de plus de la moitié d'un côté, mais non les deux côtés) et pT2c (envahissement tumoral bilatéral). La révision de la classification de 1997 a défini les tumeurs pT2 en deux catégories [62]. Ainsi, les tumeurs occupant moins de la moitié d'un lobe (anciennement pT2a) et les grosses tumeurs contenues dans un seul lobe (anciennement pT2b) ont été réunies dans une seule catégorie, pT2a, tandis que les tumeurs bilatérales pT2c ont été désignées pT2b. En 2002, la 6<sup>e</sup> édition de la classification TNM est revenue à une classification en trois catégories [63]. La 7<sup>e</sup> édition du TNM a conservé cette même classification [51].

**L'analyse de l'effet de la sous-classification pT2 sur la valeur pronostique ne permet pas de conclure à la pertinence de faire la distinction entre les trois groupes dans le rapport de pathologie.** Le tableau suivant présente les différentes études qui ont évalué l'effet de la sous-classification pT2 sur la valeur pronostique. Lors d'une conférence de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP), 65,5 % des participants ont répondu que le système actuel de classification pT2 comprenant une subdivision du stade pT2 ne devrait pas être utilisé [64]. Un total de 63,4 % d'entre eux

étaient favorables à la réduction de la classification à deux catégories en se basant sur des études montrant qu'il n'existe pas de stade pT2b [65-67].

La tendance, pour le cancer de la prostate, à se développer dans les deux lobes (multifocalité) dans la majorité des cas a été démontrée dans quelques études et elle remet en question la nécessité de faire la distinction pT2a et pT2b [68-70]. Le taux de détection de deux carcinomes ou plus varie entre 60 % et 90 % des cas observés. Greene et coll. ont montré que l'on trouve deux tumeurs séparées ou plus dans plus de 80 % des cas au moment du diagnostic clinique [71].

En prenant en considération le poids médian d'une prostate (38 g) ainsi que la prédominance des tumeurs multifocales, il serait inhabituel qu'une tumeur de 8 ml ne puisse envahir plus de la moitié d'un lobe sans envahir l'autre [67]. Des preuves supplémentaires seront nécessaires pour déterminer le système de stadification optimal en présence d'un cancer de la prostate confiné dans l'organe. L'importance de la multifocalité tumorale dans la stadification du cancer de la prostate reste encore à déterminer [68, 72]. Une étude a montré qu'aucune différence du taux de récurrence biochimique à 5 ans n'a été observée entre une tumeur unifocale ou multifocale (unifocale : 68 % contre multifocale : 69 %,  $p = 0,97$ ) [73]. Ces résultats ont été corroborés par l'étude d'Iremashvili et coll. (récurrence biochimique à 10 ans :  $p = 0,489$ ) [74]. De plus, la présence d'un cancer unifocal n'est pas toujours associée à un pronostic favorable. Au contraire, il a été observé que près de la moitié des cancers de la prostate unifocaux sont associés à un risque intermédiaire ou élevé [75].

**Évaluation de la valeur pronostique des tumeurs pT2 après une prostatectomie radicale**

Étude	n			Résultats
	pT2a	pT2b	pT2c	
May et coll. 2001 [76]	60	29	63	<b>Survie sans progression :</b> 83 %, 81 % et 62 %, p = 0,271 (5 ans)
Cagiannos et coll. 2002 [77]	645	758	352	<b>Survie sans récidive :</b> 78 %, 62 % et 62 % (5 ans) 66 %, 44 %, et 39 % (10 ans) pT2a contre pT2b : p = 0,001 pT2b contre pT2c : p = 0,107
Freedland et coll. 2004 [78]	522	1 084	---	<b>Récidive biochimique :</b> 97 % contre 97 % (5 ans) 95 % contre 93 % (10 ans) HR: 1,09 (IC 95 % 0,63 – 1,88), p = 0,756
Hong et coll. 2008 [79]	87	1	284	<b>Récidive biochimique :</b> HR: 2,758 (IC 95 % : 0,506 – 12,040), p = 0,241
Van Oort et coll. 2008 [66]	79	---	281	<b>Risque de récidive biochimique :</b> 13 % contre 23 %, p = 0,056 (5 ans)
Billis et coll. 2011 [80]	84	---	58	<b>Survie sans progression :</b> 61 % contre 71 %, p = 0,068 (5 ans)

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les spécialistes du Québec consultés considèrent le volume de la tumeur comme un élément plus pertinent à rapporter que la sous-classification pT2. Plusieurs études ont montré que le volume ou la grosseur de la tumeur seraient un meilleur facteur prédictif pour le développement de métastases, l'envahissement des vésicules séminales et l'extension extraprostatique de la tumeur [81-88]. Des travaux ont montré une excellente corrélation entre la grosseur de la tumeur définie comme le diamètre tumoral maximal et le volume de la tumeur [86]. Certains auteurs proposent donc d'utiliser le diamètre maximal de la tumeur comme facteur pour une sous-classification des tumeurs pT2 (pT2a : diamètre maximal  $\leq$  5 mm, pT2b : diamètre maximal  $>$  5 mm mais  $\leq$  16 mm, pT2c : diamètre maximal  $>$  16 mm) [89].

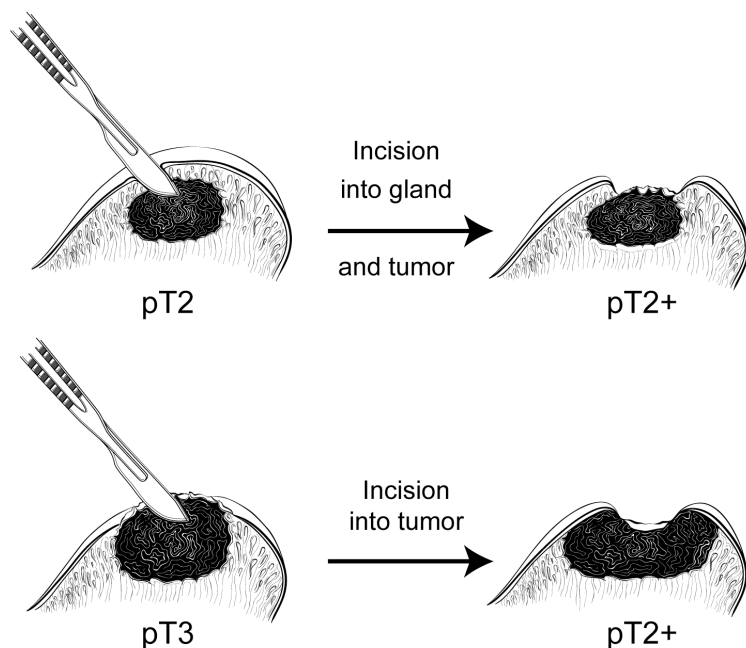
### **PT2+**

Une marge pT2+ se définit comme une marge positive dans un foyer d'incision intraprostatique.

Le statut des marges chirurgicales est un facteur pronostique connu pour la récurrence biochimique et la progression de la maladie dans le cancer de la prostate [90]. Une marge chirurgicale positive est définie comme étant la présence de cellules tumorales à la marge de la pièce encreée de la prostatectomie, c.-à-d. des cellules tumorales en apposition avec l'encre. L'incidence des marges positives se situe entre 11 % et 38 % dans de grandes séries étudiées [91]. Une marge positive peut être détectée dans une région d'extension tumorale extraprostatique (pT3R1) ou en présence d'une incision intraprostatique au niveau de la tumeur. Dans ce dernier

cas, on se réfère à un stade pT2+ car il est impossible de déterminer au site de l'incision intraprostatique s'il y a extension tumorale extraprostatique franche ou non (42) (figure). Dans le cas d'une marge chirurgicale positive au niveau d'un site d'incision intraprostatique, le pathologiste doit l'énoncer explicitement même s'il est impossible de déterminer clairement s'il s'agit d'une tumeur T2 versus T3 à ce niveau [59].

**Une incision chirurgicale intraprostatique peut créer un stade pT2+ pour des lésions pT2 ou pT3**



Chuang et coll. ont évalué la signification d'une incision intraprostatique au niveau d'une tumeur par ailleurs confinée à la prostate à la suite d'une prostatectomie radicale (PR) [92]. La progression de 135 patients ayant eu une PR avec incision intraprostatique entre 1993 et 2004 a été comparée à la

progression chez 10 311 patients ayant eu une PR sans incision intraprostatique. La longueur moyenne de l'incision a été de 2,6 mm. La localisation de l'incision a été postérolatérale (61,5 %), postérieure (18,5 %), antérieure (8,9 %), latérale (8,1 %) et apicale (3,0 %). La récurrence biochimique à 5 ans a été significativement plus élevée chez les patients avec incision intraprostatique que chez les patients sans incision intraprostatique (96,7 % contre 71,3 %,  $p < 0,0001$ ). Il a été observé que le risque de récurrence corrèle avec la longueur du composant tumoral incisé au niveau du lit de l'incision intraprostatique ( $p = 0,002$ ). Le risque de progression biochimique a été évalué à 20 % pour les tumeurs avec une longueur d'incision de moins de 3 mm et à 55 % pour les tumeurs avec une longueur d'incision de plus de 3 mm.

Stephenson et coll. ont évalué la survie sans progression à 7 ans chez les patients de stade pT2+ en comparaison avec des patients ayant des marges négatives [93]. Un total de 7 160 patients ayant subi une PR ont été suivis pour évaluer la récurrence biochimique. Le taux de survie sans progression biochimique à 7 ans a été significativement plus faible chez les patients présentant un cancer confiné avec une marge positive ( $n = 805$ ) en comparaison avec les patients ayant un cancer confiné avec une marge négative ( $n = 4 507$ ) (76 % [IC 95 % : 72-80] contre 94 % [IC 95 % : 93-95],  $p =$  non disponible).

L'International Society of Urological Pathology (ISUP) recommande de documenter le phénomène de l'incision intraprostatique au niveau de la tumeur avec les paramètres habituels de topographie et atteinte linéaire



(mm) pour la marge positive qui y est associée [90]. Il est convenu que la présence ou l'absence d'extension tumorale extraprostatique à cet endroit ne peut être déterminée. Le score de Gleason, spécifiquement au site de l'incision intraprostatique, n'a pas besoin d'être rapporté.

#### **VARIANTES HISTOLOGIQUES DU CARCINOME DE LA PROSTATE**

**Le CAP et les experts du Québec consultés recommandent de rapporter les variantes histologiques de l'adénocarcinome et les autres types de carcinome de la prostate.**

La classification histologique des carcinomes de la prostate proposée par le protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome infiltrant du CAP recommande d'utiliser la classification suivante [59].

#### **Classification histologique des carcinomes de la prostate**

Adénocarcinome (acinaire, du type usuel, sans autre précision)  
Variantes particulières de l'adénocarcinome et autres carcinomes :  
Adénocarcinome canalaire de la prostate  
Adénocarcinome mucineux (colloïde)  
Adénocarcinome à cellules en bague\*  
Carcinome adéno-squameux  
Carcinome à petites cellules  
Carcinome sarcomatoïde

*\*La classification adénocarcinome à cellules en bague (signet ring cell) requiert des cellules avec un contenu cytoplasmique mucineux et non pas seulement des lumières intracytoplasmiques.*

#### **INCISION INTRAPROSTATIQUE**

La valeur pronostique de l'APS postopératoire pour une récurrence biochimique pourrait être remise en question lorsque l'on considère la présence de tissu glandulaire bénin/natif à la marge chirurgicale de la prostate. La présence de ce tissu résiduel sécrétant de l'APS pourrait éventuellement élever le score de l'APS postopératoire à des niveaux pouvant indiquer une récurrence biochimique malgré l'absence de récurrence du cancer. L'incidence de tissu bénin à la marge a été évaluée à plus de 25 % des échantillons de prostatectomie radicale (PR) selon la technique chirurgicale utilisée [94].

**L'incision intraprostatique au niveau d'un lit tissulaire non tumoral n'a pas de valeur pronostique.** Quelques études ont évalué l'effet de l'incision intraprostatique sur le pronostic du patient. Kernek et coll. ont évalué l'effet de la présence de tissu prostatique bénin à la marge chirurgicale chez 199 patients dont la pièce de résection présentait une marge chirurgicale négative à la suite d'une prostatectomie radicale (PR) [95]. Un total de 55 patients avaient du tissu glandulaire prostatique bénin au niveau de la marge chirurgicale. La longueur moyenne de l'incision a été de 2,19 mm (0,1-14,7 mm). Les localisations les plus fréquentes ont été à l'apex (n = 22, 40 %), au col de la vessie (n = 14, 25,5 %) et en antérieur (n = 5, 9,1 %). La présence de tissu bénin à la marge chirurgicale n'a pas été associée de manière significative à une récurrence biochimique (présence de tissu bénin : 7,6 % contre absence de tissu bénin : 10,9 %, p = 0,57).

Preston et coll. ont effectué une analyse rétrospective pour évaluer la valeur pronostique d'une incision intraprostatique obtenue lors d'une PR

(n = 8 110) [96]. Le tableau suivant présente la survie sans récurrence à 5 ans en fonction du type d'incision intraprostatique. La localisation de l'incision ainsi que la longueur de cette dernière n'ont pas été rapportées.

**Résultats de l'étude de Preston et coll. [96]**

Groupe	n	Survie sans récurrence à 5 ans (IC 95 %)
Marge (+), Extension extraprostatique (-)	285	77 % (IC 95 % : 72-83 %)
<b>Marge (-), Extension extraprostatique (-)</b>	<b>2 447</b>	<b>94 % (IC 95 % : 93-95 %)</b>
Marge (-), Extension extraprostatique (+)	3 147	86 % (IC 95 % : 84-87 %)
Marge (+), Extension extraprostatique (+)	975	66 % (IC 95 % : 62-72 %)

*Les auteurs rapportent que l'incision intraprostatique pourrait être un indicateur de la qualité de la chirurgie.*

Odisho et coll. ont analysé l'effet de la présence de tissu bénin prostatique à la marge de résection chirurgicale sur le pronostic de la récurrence biochimique [97]. Un total de 934 patients (PR ouverte : n = 431 et PR par laparoscopie assistée par un robot : n = 503) ont été retenus. La présence de tissu bénin prostatique a été observée chez 29 % (n = 274) des patients (apex : 98 patients, 36 %; à la base : 138 patients, 50 %; et aux deux endroits : 38 patients, 14 %). La longueur médiane de l'incision a été de 2,5 mm au niveau de l'apex et de 4 mm à la base. Aucune différence statistique n'a été notée pour la survie sans récurrence biochimique à 5 ans en présence ou non de tissu bénin à la marge chirurgicale (p = 0,6). Une analyse multivariée n'a pas montré d'association significative entre la présence de tissu bénin à la marge chirurgicale et la récurrence biochimique (HR = 0,9 [IC 95 % : 0,5-1,6], p = 0,7).

**ÉVALUATION QUANTITATIVE DE L'ATTEINTE TUMORALE**

**Un ordre quantitatif d'atteinte tumorale doit être documenté dans le rapport synoptique.** Quelques études ont suggéré que le volume de la tumeur ou le pourcentage de la prostate atteint par le cancer (volume de cancer/volume de la prostate ou un index permettant de l'obtenir) étaient des indicateurs indépendants de la récurrence [98-102]. Cependant, il n'existe pas de consensus sur la meilleure méthode d'évaluation du volume de la tumeur ou du pourcentage de la prostate atteint par le cancer [103].

Il existe plusieurs méthodes d'estimation de la quantité de tissu tumoral dans les prélèvements biopsiques ou les spécimens chirurgicaux prostatiques [78, 104-111]. Dans le cas du prélèvement de biopsie à l'aiguille, pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique), il est recommandé de

mentionner le nombre de cylindres positifs au ratio du nombre total de cylindres, sauf si la fragmentation rend le décompte impossible. Il convient également de consigner la proportion estimée (pourcentage) de tissu prostatique atteint par la tumeur et, de manière facultative, la longueur en millimètres de la tumeur. Lorsque l'option du pourcentage seul est utilisée comme mesure quantitative de la tumeur, il est recommandé d'indiquer le pourcentage d'infiltration pour chaque cylindre s'il y a plus d'un cylindre reconnaissable (non fragmenté) dans le récipient (c.-à-d. le site biopsique).

Dans le cas d'une résection transurétrale, on doit toujours consigner la proportion (pourcentage) de tissu atteint par le carcinome. De façon facultative, on peut mentionner le nombre de fragments (copeaux) positifs et le ratio, ou pourcentage, de fragments positifs par rapport au nombre total de fragments.

Pour les spécimens de prostatectomie radicale ou d'énucléation, on peut estimer approximativement le pourcentage de tissu atteint par la tumeur par simple analyse visuelle sur les lames histologiques, laquelle estimation est relativement grossière. Toutefois, il peut être plus facile et plus objectif de mesurer au moins deux dimensions pour le nodule tumoral dominant (*tumor index*) et/ou de mentionner le nombre de blocs atteints par la tumeur sur le nombre total de blocs prélevés. En fait, dans le vécu quotidien de l'anatomo-pathologiste qui évalue un spécimen de prostatectomie radicale, le diamètre maximal de la tumeur en coupe transversale du

spécimen est vraisemblablement l'information la plus objective et pertinente à documenter dans le rapport synoptique.

### **GANGLIONS LYMPHATIQUES**

**La pièce chirurgicale doit être soumise au complet dans le cas d'une prostatectomie radicale (PR) pour l'analyse de tous les ganglions lymphatiques.**

La dissection des ganglions lymphatiques permet de déterminer le pN. Une analyse rétrospective a évalué l'effet du statut des ganglions lymphatiques sur la survie des patients qui ont eu une PR et une lymphadénectomie pelvienne bilatérale (n = 322). Le suivi médian a été de 6,3 ans. Il a été démontré que les patients atteints de multiples métastases régionales des ganglions lymphatiques ont un risque accru de décès par la maladie [112]. Les patients avec un seul ganglion lymphatique positif avaient un pronostic plus favorable que ceux avec deux ou trois ganglions lymphatiques positifs (risque de décès de la maladie, ganglion positif unique : HR = 1,6 [IC 95 % : 0,5-5,9] contre multiples ganglions positifs : HR = 6,1 [IC 95 % : 1,9-19,6], p = 0,002). L'étude de von Bodman et coll. a montré que la probabilité de survie sans récurrence biochimique à 2 ans chez les patients ayant subi une PR et une lymphadénectomie pelvienne bilatérale (n = 207) a été de 65 % chez les hommes avec un seul ganglion lymphatique positif, de 48 % chez les hommes avec deux ganglions lymphatiques positifs et de 10 % chez les hommes avec trois ganglions lymphatiques positifs ou plus [113]. Le nombre médian de ganglions lymphatiques analysés a été de 13. Les auteurs

recommandent qu'une dissection complète des ganglions lymphatiques soit effectuée chez les patients présentant un risque intermédiaire et un risque élevé de la maladie.

**Une dissection étendue des ganglions lymphatiques pelviens est recommandée.**

La question a longtemps été débattue afin de savoir si la dissection étendue des ganglions lymphatiques pelviens était bénéfique pour les patients atteints du cancer de la prostate cliniquement localisé subissant une prostatectomie radicale (PR). Une dissection étendue des ganglions lymphatiques pelviens inclut l'ablation de tous les ganglions de la zone comprise entre la veine iliaque externe (antérieure), la paroi pelvienne (latérale), la paroi de la vessie (médiane), le plancher pelvien (postérieure), les ligaments de Cooper (distale) et l'artère iliaque interne (proximale) [114].

Abdollah et coll. ont évalué la corrélation entre le nombre de ganglions réséqués et la probabilité de repérer des patients atteints d'un cancer de stade pN1 à la suite d'une PR [115]. Au total, 20 789 patients ont été retenus pour cette analyse. Une relation significative a été observée entre le nombre de ganglions réséqués et le nombre de patients chez qui un stade pN1 a été reconnu (décompte de 10 ganglions lymphatiques = 3,5 % pN1 contre 20 ganglions lymphatiques = 6,7 % pN1,  $p < 0,001$ ). Cette relation est présente dans tous les groupes de risque du cancer de la prostate (faible risque : 10 ganglions lymphatiques = 0,1 % pN1 contre 20 ganglions lymphatiques = 0,3 % pN1; risque intermédiaire : 10 ganglions lymphatiques = 2,0 % pN1 contre 20

ganglions lymphatiques = 4,3 % pN1; risque élevé : 10 ganglions lymphatiques = 9,0 % pN1 contre 20 ganglions lymphatiques = 15,6 % pN1; valeur  $p$  non disponible). Les auteurs concluent qu'un nombre minimal de 8, 15, 20 et 25 ganglions lymphatiques est nécessaire pour obtenir 50 %, 80 %, 90 % et 95 % de probabilité d'effectuer une stadification adéquate, respectivement.

De nombreuses études comparatives et rétrospectives comparant la dissection étendue à la dissection standard ou limitée ont été menées pour répondre à cette question. La méta-analyse de Gao et coll. a étudié les preuves disponibles pour évaluer le bénéfice potentiel de la dissection étendue en comparaison avec la dissection standard et la dissection limitée [116]. Un total de 18 études portant sur 8 914 patients a été retenu. Le rendement de récupération des ganglions lymphatiques a été significativement plus élevé lors d'une dissection étendue en comparaison avec une dissection standard ou limitée (dissection étendue contre dissection standard : 11,93 ganglions,  $p < 0,00001$ ; dissection étendue contre dissection limitée : 8,27 ganglions,  $p = 0,0006$ ). Le nombre de ganglions lymphatiques positifs détectés avec la dissection étendue a été significativement plus élevé que dans le cas d'une dissection standard ou limitée (dissection étendue contre dissection standard : 3,51,  $p < 0,00001$ ; dissection étendue contre dissection limitée : 3,50,  $p < 0,00001$ ). Par contre, aucune différence n'a été notée à propos de la récurrence biochimique entre une dissection étendue et une dissection standard (RR = 0,96 [IC 95 % : 0,57-1,61],  $p = 0,87$ ). Aucune donnée n'est disponible concernant une comparaison entre une dissection étendue et une dissection limitée.

L'examen extemporané des ganglions lymphatiques n'est pas recommandé, sauf lorsqu'il y a soupçon de micrométastases. La définition d'une micrométastase dans le contexte du cancer de la prostate est variable selon les auteurs. Une micrométastase impliquant un ganglion lymphatique est définie comme un petit amas de cellules tumorales détecté sans étude immunohistochimique complémentaire et d'une grosseur n'excédant pas 2 mm, 3 mm ou 5 mm selon les auteurs, aucun consensus n'étant obtenu à cet égard [117-119].

Le NCCN recommande la dissection étendue des ganglions lymphatiques pelviens tout en excluant les patients avec une probabilité de moins de 2 % de métastases ganglionnaires telle que déterminée par nomogramme [1].

**CARCINOME INTRACANALAIRE**

Il est recommandé d'indiquer la présence d'un carcinome intracanalair dans le rapport synoptique suivant l'analyse de spécimens de biopsie

et de prostatectomie radicale, puisque cette caractéristique indique la présence d'un potentiel d'agressivité tumorale élevé.

Le carcinome intracanalair est défini comme une prolifération cellulaire maligne intraluminaire au niveau de canaux prostatiques et d'acini de gros calibre avec présence de cellules basales natives et avec les caractéristiques suivantes : un patron solide ou cribriforme dense versus un patron cribriforme lâche ou micropapillaire avec soit une atypie nucléaire prononcée, soit un calibre nucléaire 6 fois la normale, soit une nécrose zonale (comédonécrose) [120]. Le carcinome intracanalair est fortement associé à un cancer de la prostate de haut grade (comprenant un score de Gleason 4 ou 5), à un volume tumoral élevé, à une plus grande probabilité d'extension extraprostatique, à un envahissement des vésicules séminales ainsi qu'à la présence de métastases aux ganglions lymphatiques pelviens [120-125]. L'incidence du carcinome intracanalair est relativement faible. Elle a été évaluée à 2,8 % dans une étude prospective portant sur 1 176 biopsies [126].

**Distinction entre le carcinome intracanalair et une néoplasie intraépithéliale de haut grade (PIN)**

<b>Carcinome intracanalair</b>	<b>Néoplasie intraépithéliale</b>
Présence de cellules basales	Présence de cellules basales
Atypie nucléaire prononcée ou calibre nucléaire 6 fois la normale	Atypie nucléaire uniforme
Nécrose zonale (comédonécrose)	Absence de nécrose
Distension fréquente des canaux/acini	Non distension des canaux/acini
Mutation pour ERG	Absence de mutation pour ERG
Perte de l'expression de PTEN cytoplasmique	Rétention du PTEN cytoplasmique

*Adapté de [127].*

Plusieurs études ont montré que la présence d'un carcinome intracanalairé repéré lors de la prostatectomie radicale chez les patients traités avec une chimiothérapie néoadjuvante prédit une courte survie sans récurrence biochimique ainsi qu'une mauvaise réponse à une chimiothérapie néoadjuvante, à une privation androgénique et à une radiation externe [126, 128, 129].

Efstathiou et coll. ont effectué une évaluation morphologique détaillée des spécimens obtenus à partir de 115 patients atteints de cancer de la prostate à haut risque, qui ont eu une privation androgénique préopératoire seule ou en combinaison avec de la chimiothérapie [128]. L'analyse multivariée sur les pièces de prostatectomie a montré que la présence d'un carcinome intracanalairé est un meilleur facteur pronostique pour une récurrence biochimique (< 4 ans) ( $p = 0,02$ ) comparativement au stade pathologique ( $pT2$  contre les autres stades,  $p = 0,16$ ), le volume de la tumeur ( $p = 0,40$ ), le taux de l'APS au moment du diagnostic ( $> 10$  contre  $\leq 10$ ,  $p = 0,47$ ) ainsi que le score de Gleason de la biopsie ( $> 7$  contre  $\leq 7$ ,  $p = 0,21$ ).

O'Brien et coll. ont évalué la signification clinique de l'histopathologie des tumeurs à la suite d'une chimiothérapie (docetaxel et mitoxantrone) chez 50 patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque [129]. L'analyse univariée a montré que la présence d'un composant de carcinome intracanalairé a été associée à une survie sans récurrence plus courte ( $p = 0,001$ ). Une analyse multivariée a montré que seulement la présence d'un composant de carcinome intracanalairé avait une valeur pronostique sur la présence de métastases ganglionnaires ( $p = 0,007$ ).

Une étude a évalué la signification pronostique du carcinome intracanalairé chez des patients à risque intermédiaire ( $n = 118$ ) et à risque élevé ( $n = 132$ ) à la suite de biopsies et de prostatectomies radicales avant une radiothérapie seule ou une privation androgénique [130]. Il a été démontré que la présence d'un carcinome intracanalairé est un facteur pronostique significatif pour une rechute biochimique (< 36 mois) ainsi qu'une diminution de la survie sans récurrence après radiothérapie avec ou sans privation androgénique (rechute biochimique : HR = 7,3,  $p = 0,007$ ; survie sans récurrence après une radiothérapie : HR = 3,5,  $p < 0,0001$ ; survie sans récurrence après une radiothérapie plus une privation androgénique : HR = 2,8,  $p = 0,018$ ). De plus, il a été démontré que la présence d'un carcinome intracanalairé est un facteur pronostique statistiquement significatif pour le taux d'échec métastatique (survie sans récurrence après une radiothérapie : HR = 5,3,  $p < 0,0001$ ; survie sans récurrence après une radiothérapie plus une privation androgénique : HR = 3,6,  $p = 0,05$ ).

### **EXTENSION EXTRAPROSTATIQUE (FOCALE VS NON FOCALÉ ÉTABLIE)**

**L'extension extraprostatique doit être précisée comme étant focale ou non focale.**

La prostate n'a pas de capsule bien définie. Ayala et coll. ont indiqué que la capsule de la prostate était composée de faisceaux de tissus fibromusculaires constituant un élément indissociable du stroma prostatique [131]. La surface extérieure du tissu fibromusculaire fusionne avec le tissu conjonctif périprostatique, créant un mélange avec le tissu adipeux dans certaines

zones. En outre, les tissus fibromusculaires sont absents vers le sommet de la prostate [132]. Les auteurs en ont conclu que la capsule de la prostate n'existe pas. À défaut d'une norme commune, divers termes comme *envahissement capsulaire*, *pénétration capsulaire* et *perforation capsulaire* ont été utilisés dans la littérature. Le terme *extension extraprostatique*, maintenant utilisé pour décrire ces situations, désigne la présence d'une composante tumorale s'étendant au-delà de la prostate [81, 133-135].

La présence d'une extension extraprostatique est reconnue comme facteur de mauvais pronostic en ce qui a trait à la progression et à la survie à la maladie [83, 135-141]. McNeal et coll. ont observé, sur 100 pièces de prostatectomie radicale, que l'extension extraprostatique

était une caractéristique associée à la présence d'atteinte métastatique, à l'envahissement des vésicules séminales et à un score de Gleason élevé [83]. Ohori et coll. ont constaté que l'extension extraprostatique était liée à la progression de la tumeur dans une analyse multivariée portant sur 478 patients [133]. Epstein et coll. (n = 721 avec une PR) ont rapporté que l'extension extraprostatique est une variable importante pour la prédiction de la progression du cancer, particulièrement pour les cancers de la prostate avec un score de Gleason de 5 à 7 [137]. La présence d'une extension extraprostatique a été incluse dans le TNM sous la classification pT3a [142].

L'extension extraprostatique est définie en pathologie selon les critères résumés dans le tableau suivant.

#### **Critères pour le constat d'une extension extraprostatique (pT3a)**

---

Envahissement du tissu adipeux périprostatique, avec ou sans réponse desmoplastique stromale

---

Envahissement de l'espace périneural des grands faisceaux vasculaires (face postérolatérale de la prostate, à environ 5 h et 7 h dans les sections transversales)

---

Présence de cancer dans la prostate antérieure au-delà du confinement normal de la composante glandulaire prostatique native

---

Envahissement du tissu mou au pourtour des vésicules séminales

---

*Adapté de [89].*

Une composante carcinomateuse dans le tissu adipeux, au niveau du tissu conjonctif lâche, au niveau ou au-delà du tissu adipeux, même sans contact direct entre les cellules tumorales et les adipocytes, indique une extension extraprostatique. On constate également la présence d'une extension extraprostatique en cas d'infiltration périneurale des bouquets

vasculo-nerveux (aux angles postéro-latéraux du corps supérieur et de la base), même si le tissu adipeux périprostatique n'est pas atteint. On peut déterminer qu'il y a extension extraprostatique quand la tumeur s'étend au-delà des limites glandulaires normales de la prostate dans certains endroits pauvres en graisse comme les régions antérieure ou apicale de la prostate

ainsi que le col vésical. La détection d'une extension extraprostatique est souvent ardue dans les sections (coupes perpendiculaires) de la marge apicale (distale). On peut parfois observer un nodule tumoral protubérant distinct, lequel est associé à une réaction desmoplasique stromale [59]. Il est utile de consigner l'emplacement précis et le nombre de sites (blocs)

avec preuve d'extension extraprostatique. On doit qualifier l'extension extraprostatique comme étant focale ou non focale. Les critères de distinction pour une extension extraprostatique focale versus non focale ne font pas consensus. Le tableau suivant résume les principaux critères de classification utilisés.

**Sous-classification des cancers de la prostate avec une extension extraprostatique (pT3a)**

Critères	Caractéristiques
Critères de Wheeler et coll. [135]	Extension extraprostatique focale contre non focale Focale : tumeur contenue < 1 champ de vision à fort grossissement maximal et ≤ 2 sections séparées Non focale : envahissement plus vaste
Critères d'Epstein et coll. [136]	Extension extraprostatique focale contre établie Focale : quelques glandes néoplasiques hors de la prostate Établie : envahissement plus vaste
Critères de Sung et coll. [143]	Distance radiale de l'extension extraprostatique (< 0,75 mm vs ≥ 0,75 mm)

Wheeler et coll. ont classifié l'envahissement de la prostate en cinq groupes selon la présence d'un cancer confiné (L0, L1 et L2) ou non (L3, L3F, L3E) à la prostate [135]. Selon les critères de Wheeler, l'extension extraprostatique focale signale la présence de quelques glandes néoplasiques au-delà de la prostate ou un foyer tumoral au-delà de la prostate mesurant moins d'un champ microscopique à fort grossissement (400X) dans pas plus de deux sections séparées (L3F) tandis qu'une extension extraprostatique non focale signifie une atteinte plus importante (L3E). Il a été observé que la survie sans progression à 5 ans est significativement plus longue en présence d'une

extension extraprostatique focale en comparaison avec une extension non focale (L3F = 73 % contre L3E = 42 %, p = 0,0001).

Le groupe d'Epstein et coll. propose une classification selon que l'extension extraprostatique est focale ou établie [136]. L'extension extraprostatique focale est définie quantitativement comme limitée à quelques glandes néoplasiques alors que l'extension extraprostatique établie fait référence à une atteinte tumorale plus prononcée [136]. Il a été observé dans une série de 196 patients ayant eu une prostatectomie radicale que les patients dont la maladie présentait une extension extraprostatique focale avaient une survie



sans progression à 8 ans plus longue que les patients avec une extension extraprostatique établie (82 % contre 65 %; valeur p non disponible).

L'équipe de Sung et coll. a voulu déterminer quel était la meilleure méthode pour définir la sous-classification pT3a [143]. Un total de huit méthodes ont été analysées pour évaluer laquelle ou lesquelles étaient significatives chez 83 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade pT3a. Il a été observé que la distance radiale de la tumeur extraprostatique mesurée avec un micromètre oculaire était associée à une récurrence biochimique (HR = 2,8 [IC 95 % : 1,12-7,39], p = 0,02). La survie sans récurrence biochimique (APS) a été significativement plus élevée à 2 ans et à 4 ans chez les patients présentant une maladie extraprostatique d'une distance radiale < 0,75 mm en comparaison avec une distance radiale ≥ 0,75 mm (2 ans : < 0,75 mm = 62 % contre ≥ 0,75 mm = 35 %; 4 ans : < 0,75 mm = 35 % contre ≥ 0,75 mm = 18 %; p = 0,02). Par ailleurs, aucune corrélation avec la récurrence biochimique (APS) n'a été observée en utilisant les critères d'Epstein, les critères de Wheeler, le nombre de glandes néoplasiques reconnues, la localisation unilatérale ou bilatérale, la circonférence du composant tumoral extraprostatique, la topographie unifocale ou multifocale ainsi que le volume du composant tumoral extraprostatique.

Une majorité des délégués ont recommandé de rapporter l'extension extraprostatique comme étant focale ou non focale (établie), à l'occasion d'une rencontre consensuelle de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 2011 [142]. Par contre, aucun consensus n'a été obtenu concernant la méthodologie à utiliser pour évaluer l'extension extraprostatique.

### **SCORE DE GLEASON**

L'utilisation du système de Gleason est recommandée pour tout prélèvement prostatique avec présence d'adénocarcinome, à l'exception de ceux présentant une réponse au traitement, généralement avec l'utilisation d'un traitement antiandrogène [144, 145]. Le score de Gleason est un paramètre important des nomogrammes, tels que les nomogrammes de Kattan et les tableaux de Partin, qui guident le choix d'un traitement. Les lecteurs peuvent se reporter aux recommandations d'une conférence de consensus sur l'utilisation actuelle du système de Gleason [146-148]. Pour établir le score de Gleason, on additionne le patron (*pattern*) primaire (patron prédominant en termes d'atteinte quantitative/ de surface) et le patron secondaire (patron de deuxième prédominance). En l'absence de patron de Gleason secondaire, on double le patron primaire pour obtenir le score de Gleason. Les patrons primaire et secondaire doivent être mentionnés en plus du score de Gleason (p. ex. : 7 [3 + 4] ou 7 [4 + 3]).

**Un score de Gleason doit être attribué pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique), y inclus chaque cylindre positif reconnaissable (non fragmenté) individuellement s'il y a plus d'un cylindre par contenant.** Deux cylindres au maximum devraient être disposés par contenant, pour des raisons techniques.

Dans le cas du prélèvement d'une biopsie à l'aiguille présentant un patron secondaire mineur (< 5 % de la tumeur) de malignité plus élevée, on consigne également ce dernier résultat. Par exemple, on doit consigner

un score de Gleason 7 (3 + 4) pour un prélèvement comprenant un patron 3 à > 95 % et un patron 4 à < 5 %. Par ailleurs, il n'est pas nécessaire de le faire si le patron secondaire mineur (< 5 %) est de malignité moins élevée. Par exemple, on doit consigner un score de Gleason 8 (4 + 4) pour un prélèvement comprenant un patron 4 à > 95 % et un patron 3 à < 5 %.

Dans le cas du prélèvement d'une biopsie à l'aiguille présentant plus de deux patrons où ni le patron primaire ni le patron secondaire n'est plus élevé, on doit retenir le patron prédominant (en termes d'atteinte quantitative/de surface) et le patron de malignité le plus élevé pour établir le score de Gleason. Par exemple, un patron 3 à 70-75 %, un patron 4 à 20-25 % et un patron 5 à < 5 % donnent un score de Gleason 8 (3 + 5). Cette méthode a été validée par une étude clinique majeure [8].

Des règles similaires s'appliquent aux prélèvements de résection transurétrale et d'énucléation.

La présence d'un patron tertiaire de Gleason est relativement fréquente dans les spécimens de prostatectomie radicale. On doit consigner au rapport la présence d'un patron tertiaire 5. Par exemple, en présence d'un patron primaire 3, d'un patron secondaire 4 et d'un patron 5 à < 5 %, on doit consigner un score de Gleason 7 (3 + 4) avec présence d'un patron tertiaire 5.

Pour les spécimens de prostatectomie radicale, on doit attribuer un score de Gleason au nodule prédominant (*index tumor*), s'il y a lieu. En présence de plus d'une tumeur distincte clairement décelées, on peut établir et consigner le score de Gleason de chacune ou, à tout le moins, établir et consigner le

score de Gleason de la tumeur prédominante et/ou la plus significative. Par exemple, en présence d'une tumeur volumineuse de score 4 (2 + 2) dans la zone de transition et d'une tumeur distincte plus petite de score 8 (4 + 4) dans la zone périphérique, on doit consigner les deux résultats ou, sinon, inscrire le résultat le plus élevé et non la moyenne des deux résultats [59].

**La mention du score de Gleason concernant une marge chirurgicale positive demeure pour l'instant à la discrétion du pathologiste [149].** Le niveau de preuve disponible est encore insuffisant pour conclure à la valeur pronostique, notamment en termes de récurrence biochimique et du score de Gleason au niveau d'une marge chirurgicale positive.

Quelques études ont discuté de la valeur du score de Gleason pour évaluer le risque de récurrence biochimique. Toutes ont conclu que l'obtention d'un score de Gleason élevé au niveau d'une marge chirurgicale positive augmente le risque de récurrence biochimique [92, 150-152]. Savdie et coll. ont évalué les facteurs prédictifs d'une récurrence biochimique détectée par le score de Gleason au niveau d'une marge chirurgicale positive chez 285 patients ayant eu une prostatectomie radicale [152]. Ils ont rapporté, après un suivi médian de 82 mois, que l'obtention d'un patron de Gleason  $\geq 4$  au niveau d'une marge chirurgicale positive augmente de manière significative le risque de récurrence biochimique en comparaison avec un patron de Gleason 3 ou moins (HR = 2,80 [IC 95 % : 1,82-4,32,  $p < 0,001$ ]). Cao et coll. ont évalué la valeur pronostique du score de Gleason à la marge en relation avec la récurrence biochimique chez 336 patients [151]. Les auteurs ont rapporté, après un suivi médian de 41 mois, que les patients dont

la tumeur présentait un score de Gleason plus élevé au niveau d'une marge chirurgicale positive avaient un risque accru de récurrence biochimique ( $p = 0,05$ ). Brimo et coll. ont confirmé ces résultats ( $n = 108$ ; suivi médian de 6 ans,  $p = 0,007$ ) [150]. Ils ont observé que les patients dont la tumeur présentait un score de Gleason de 4 + 3 ou plus avaient une plus forte probabilité de récurrence biochimique comparativement à ceux dont la maladie présentait un score de Gleason 3 + 3 ou 3 + 4 au niveau d'une marge chirurgicale positive. Chuang et coll. ont observé que l'obtention d'un score de Gleason 7 en comparaison avec un score de Gleason 6 à la marge chirurgicale semblait augmenter la possibilité d'avoir une récurrence biochimique ( $n = 135$ ;  $p = 0,05$ ) [92]. Toutefois, les auteurs concluent qu'il n'est pas démontré que la valeur pronostique du score de Gleason obtenue au niveau d'une marge chirurgicale positive est un facteur pronostique supplémentaire comparativement au score de Gleason de la tumeur dans sa globalité.

### **MARGES CHIRURGICALES POSITIVES**

Le statut de la marge de résection sur les pièces de prostatectomie radicale est évalué à l'apex de la prostate (marge distale), à la base (marge proximale du col de la vessie) et au pourtour de la prostate, qui est topographiquement qualifiée dans ce dernier cas comme antérieure, postérieure, antérolatérale et postérolatérale [90]. Les tumeurs avec un épicode dans la zone de transition et les tumeurs de stade T1c ont tendance à montrer une plus forte probabilité de marges positives antérieures comparativement aux cancers de stade T2. L'apex est le site le plus commun d'une marge positive

pour les cancers de stades T1c et T2. Un autre site commun de marges positives est la région postérieure et postérolatérale [153]. Smith et coll. ont montré que le site dont les marges sont le plus souvent positives lors d'une chirurgie par laparoscopie, avec ou sans robot, est l'apex [154].

**La localisation des marges chirurgicales positives doit être mentionnée dans le rapport de pathologie.** Les publications de rapports portant sur l'effet de la localisation de marges chirurgicales positives sur la récurrence biochimique demeurent contradictoires. Pettus et coll. ont montré que la présence d'une marge apicale positive n'était pas un facteur pronostique significatif de récurrence biochimique [155]. L'absence d'influence de la présence d'une marge apicale positive sur la progression du cancer a été corroborée par les travaux de Cheng et coll. [156]. Obek et coll. ont montré que la présence de marges positives sur plusieurs sites au col de la vessie ou à la surface postérolatérale de la prostate à la suite d'une prostatectomie radicale ( $n = 151$ ) augmente le risque de progression de la maladie (plusieurs sites :  $p = 0,002$ , col de la vessie :  $p = 0,0003$ , surface postérolatérale :  $p = 0,02$ ) [157]. D'autres auteurs ont confirmé l'augmentation significative du risque de récurrence biochimique associée à une marge postérolatérale positive [158]. Au contraire, Sofer et coll. ont montré que l'emplacement de la marge chirurgicale positive ne constitue pas un facteur pronostique significatif de récurrence biochimique chez les patients ayant eu une prostatectomie radicale rétropubienne ( $n = 210$ ) (HR = 1.23 [IC 95 % : 0,54-2,80]) [159]. Par contre, les auteurs mentionnent que le faible échantillonnage pourrait avoir influé sur les résultats obtenus.

La mesure linéaire des marges positives a été documentée comme facteur prédictif statistiquement significatif de la récurrence biochimique [160]. Cette mesure (mm) doit être rapportée dans le rapport de pathologie, et la somme linéaire des marges positives doit être faite en présence de plus d'un site [90, 149].

Il a été généralement démontré que l'estimation de la mesure linéaire des marges positives est un facteur pronostique significatif de récurrence biochimique (valeur p rapportée dans les publications se situant entre 0,001

et 0,05) [150, 152, 161, 162]. Par contre, deux autres études n'ont pas noté de corrélation entre la mesure linéaire des marges positives et la récurrence biochimique ( $p = 0,97$ ) [163, 164]. Le tableau suivant présente les études qui ont analysé l'effet de la mesure linéaire des marges positives sur la récurrence biochimique. Globalement, la plupart des études ont rapporté que l'augmentation linéaire de la longueur de la marge positive est associée à un risque accru de récurrence biochimique. Cependant, il n'y a pas de consensus à propos de la valeur seuil à prendre en considération.

**Effet de la mesure linéaire des marges chirurgicales positives sur la récurrence biochimique**

Étude	n (% marge positives)	Récurrence biochimique (%)	Longueur médiane	Risque de récurrence biochimique
May et coll. 2011 [165]	267 (26,0)	n.d.	n.d.	$\leq 3$ mm contre $> 3$ mm : HR = 1,0 (IC 95 % : 0,66-1,55), $p = 0,96$
Chan et coll. 2011 [166]	120 (100,0)	26,4	n.d.	<b><math>&lt; 1</math> mm contre <math>\geq 1</math> mm : <math>p = 0,028</math></b>
Porpiglia et coll. 2011 [167]	68 (22,7)	32,4	n.d.	<b><math>\leq 2,8</math> mm contre <math>&gt; 2,8</math> mm : <math>p = 0,003</math></b>
Lake et coll. 2010 [168]	443 (17,9)	10,0	n.d.	<b><math>\leq 3</math> mm contre <math>&gt; 3</math> mm : <math>p &lt; 0,0001</math></b>
Brimo et coll. 2010 [150]	108 (100,0)	58,0	3,0 mm	<b><math>\leq 3</math> mm contre <math>&gt; 3</math> mm : <math>p = 0,004</math></b>
Ploussard et coll. 2010 [169]	498 (25,6)	31,5	3,0 mm	<b><math>\leq 3</math> mm contre <math>&gt; 3</math> mm : <math>p = 0,041</math></b>
Shikanov et coll. 2009 [170]	243 (17,4)	n.d.	n.d.	<b><math>&lt; 1</math> mm contre <math>\geq 1</math> mm à <math>\leq 3</math> mm : <math>p = 0,03</math></b> <b><math>&lt; 1</math> mm contre <math>\geq 3</math> mm : <math>p = 0,01</math></b>
Saether et coll. 2008 [171]	58 (27,0)	24,0	n.d.	R0 contre $\leq 6$ mm : $p = 0,335$ <b>R0 contre <math>&gt; 6</math> mm : <math>p = 0,013</math></b>
Chuang et coll. 2007 [92]	113 (100,0)	29,0	2,6 mm	<b><math>&lt; 1</math> mm contre <math>\geq 1</math> mm : <math>p = 0,002</math></b>
Babaian et coll. 2001 [172]	(23,3)	15,5	n.d.	$\leq 3$ mm contre $> 3$ mm : $p = 0,0027$ (pT2) $\leq 3$ mm contre $> 3$ mm : $p = 0,03$ (pT3b)

*n.d. : non disponible*

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs*

### **ENVAHISSEMENT TUMORAL PÉRINEURAL**

L'envahissement périducal sur matériel biopsique dans le contexte clinique d'une tumeur confinée à la prostate peut être un indicateur d'extension extraprostatique potentielle. Par contre, la valeur pronostique de la présence de l'envahissement périducal demeure controversée.

Il a été rapporté que l'envahissement périducal représente un facteur de risque défavorable dans d'autres néoplasies et qu'il est reconnu comme un mécanisme de dissémination des cellules cancéreuses prostatiques [173-175]. Certaines études corrélatives sur la base de spécimens de prostatectomie radicale établissent un lien entre la présence d'un envahissement périducal observé sur matériel biopsique et l'extension extraprostatique visualisée dans le spécimen chirurgical [104, 105, 176-179]. Cozzi et coll. ont effectué une méta-analyse afin d'évaluer la relation entre la présence d'envahissement périducal dans le matériel biopsique et la présence d'une extension extraprostatique sur le spécimen de prostatectomie radicale [180]. Au total, 10 études ont été retenues pour cette analyse (n = 7 981). Un envahissement périducal a été rapporté dans la biopsie chez 15,8 % (n = 1 263) des patients. Une association statistiquement significative a été notée entre la présence d'un envahissement périducal et une extension extraprostatique (53,4 % contre 23,1 %, p < 0,00001). De plus, une association entre la présence de l'envahissement périducal et une tumeur de stade pT3 a aussi été rapportée (pT3 : RR = 0,46 [IC 95 % : 0,39-0,55], p < 0,00001; pT3a : RR = 0,51 [IC 95 % : 0,38-0,69], p < 0,0001; pT3b : RR = 0,42 [IC 95 % : 0,27-0,65], p < 0,0001).

Certaines études révèlent également que l'envahissement périducal est un facteur prédictif indépendant de résultats défavorables dans le cadre d'un traitement par radiothérapie externe, mais non dans le cas d'un traitement par curiethérapie ou prostatectomie radicale [177, 179]. La revue systématique effectuée par Hardnen et coll. suggère que les patients chez qui un envahissement extraprostatique est observé à la biopsie devraient recevoir un traitement immédiat et ne pas être inclus dans un protocole de surveillance active [176]. Une analyse multifactorielle a toutefois remis en question la valeur de l'envahissement périducal sur matériel biopsique comme facteur pronostique indépendant [178].

### **GROUPE DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE**

L'utilisation d'un système de stadification du risque peut servir à des fins multiples, y compris à guider la prise de décision. La stadification du risque permet de repérer les situations cliniques où la multimodalité de traitement doit être utilisée (situations à haut risque) ou, au contraire, de savoir quand une modalité unique ou une stratégie d'observation doit être privilégiée (patients à faible risque). La stadification des groupes de risque est couramment utilisée pour définir une classe de patients à inclure ou à exclure des essais cliniques qui visent à étudier une thérapie ciblée sur un groupe particulier de patients à risque.

Le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué doit intégrer l'historique et le risque de progression de la maladie. **L'évaluation initiale doit inclure la classification clinique basée sur le toucher rectal par un clinicien expérimenté pour évaluer l'étendue de la maladie, le niveau d'APS sérique avant le traitement, le score de Gleason de la biopsie initiale ainsi que le pourcentage de cylindres de biopsie atteints [181].**

Plusieurs systèmes de stadification du risque pour le cancer de la prostate ont été élaborés, basés sur la valeur pronostique de l'APS initial, le score de Gleason sur la biopsie initiale et le stade T clinique. Le tableau suivant présente le résumé des caractéristiques des groupes de risque fréquemment utilisés.

### Résumé des définitions des groupes de risque du cancer de la prostate

Source	Très faible risque	Faible risque	Risque intermédiaire		Haut risque	Localement avancé
NCCN [1], 2014	APS < 10 ng/ml, D-APS < 0,15 ng/ml/g, SG < 7, cT1c et < 3 biopsies positives	APS < 10 ng/ml, SG < 7 et cT1-2a N'entre pas dans la catégorie à très faible risque	APS 10 – 20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b-2c et N'entre pas dans la catégorie à faible risque		APS > 20 ng/ml, ou SG > 7, ou cT3a	cT3b-4
NICE [182], 2014		APS < 10 ng/ml, et SG ≤ 6, et cT1-2a	APS 10 – 20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b et N'entre pas dans la catégorie à faible risque		APS > 20 ng/ml, ou SG 8 – 10, ou ≥ cT2c	
Association européenne d'urologie [50], 2014		APS < 10 ng/ml, SG < 7 et cT1c N'entre pas dans la catégorie à très faible risque	APS 10-20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b-2c		APS > 20 ng/ml, SG 8-10 ou > cT3a	
ESMO [183], 2013		APS < 10 ng/ml, SG < 7 et cT1-2a	Pas un faible ni un haut risque		APS > 20 ng/ml, ou SG > 7, ou cT3 – 4	
D'Amico et coll.[184], 2008		APS < 10 ng/ml, et SG < 7, et cT1-2a	APS 10-20 ng/ml, ou SG < 7, ou cT2b		APS > 20 ng/ml, ou SG > 7, ou cT2c-3a	
Consensus GEOQ	APS ≤ 10 ng/ml, D-APS < 0,15 ng/ml/g, SG ≤ 6, ≤ cT1c, < 3 biopsies positives	APS ≤ 10 ng/ml, SG < 7 et cT1-2a	<b>faible</b> APS < 15 ng/ml, et SG 3 + 4 et cT2b et N'entre pas dans la catégorie à faible risque ou à risque intermédiaire élevé	<b>élevé</b> APS ≥ 15 ng/ml, ou SG 4 + 3, ou cT2b N'entre pas dans la catégorie à risque intermédiaire faible ou à haut risque	APS > 20 ng/ml, ou SG 8 – 10, ou cT2c -3a, b cT4	

APS : antigène prostatique spécifique; D-APS : densité de l'antigène prostatique spécifique; SG : score de Gleason.

### **RISQUE INTERMÉDIAIRE**

La définition du cancer de la prostate à risque intermédiaire, telle qu'elle est actuellement, concerne un regroupement hétérogène de patients en termes de résultats et de gestion de traitement (récidive biochimique à 5 ans contenue entre 2 et 70 %) [181, 185]. **Une division du groupe à risque intermédiaire en un groupe à risque intermédiaire faible et un groupe à risque intermédiaire élevé permettra de mieux orienter le traitement.**

Lorsque le cancer de la prostate localisé est divisé en trois groupes en fonction du risque, une diminution du risque de récurrence biochimique à 5 ans a été documentée dans les groupes à risque intermédiaire et élevé lorsque la privation androgénique était utilisée comme traitement néoadjuvant à la radiothérapie externe [186, 187]. Cependant, une grande hétérogénéité des résultats a été démontrée chez les patients à risque intermédiaire [188]. Comme la privation androgénique provoque potentiellement une morbidité significative, il serait souhaitable de déterminer, dans le groupe à risque intermédiaire, un sous-groupe de patients à faible risque à qui il ne serait pas nécessaire d'imposer une privation androgénique sans pour autant compromettre le contrôle du cancer.

Beasley et coll. ont évalué l'efficacité d'une stadification à cinq niveaux de manière à identifier un sous-groupe de patients dans le niveau intermédiaire, qui pourrait bénéficier d'une privation androgénique avec une radiothérapie externe [189]. Une analyse prospective non randomisée portant sur 1 583 patients traités entre 1994 et 2001 a été faite. Les

auteurs décomposent le risque intermédiaire en risque intermédiaire faible (APS entre 7,5 et 15, score de Gleason  $\leq 6$  et tout T) et en risque intermédiaire élevé (APS entre 15 et 20, score de Gleason  $> 6$  et tout T). L'objectif principal était l'évaluation de la récurrence biochimique. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la récurrence biochimique à 5 ans chez les patients traités avec une privation androgénique ou non dans le groupe à risque intermédiaire faible (HR = 1,1 [IC 95 % 0,56 – 2,1]; valeur p non disponible, mais non significative selon les auteurs). Au contraire, une différence significative a été observée dans le groupe intermédiaire à risque élevé entre les patients qui ont eu une privation androgénique ou non (HR = 0,57 [IC 95 % 0,40 – 0,83],  $p = 0,0029$ ). Les auteurs concluent qu'il ne semble y avoir aucun avantage à l'ajout de la privation androgénique en présence d'un score de Gleason de 6 ou moins et d'un niveau d'APS de 15 ou moins. La privation androgénique offre un avantage de survie sans récurrence biochimique en présence d'un score de Gleason de plus de 6 et d'un niveau d'APS supérieur à 15.

Castle et coll. ont évalué dans une analyse rétrospective les effets de l'addition d'une privation androgénique à un traitement par augmentation de la dose de radiothérapie chez une population de patients à risque intermédiaire [190]. Les patients ont été divisés en trois groupes, soit de risque favorable (score de Gleason de 6 et T2b ou score de Gleason 3 + 4 et  $< T1c$ ) ( $n = 188$ ), marginal (score de Gleason de 3 + 4, T2a-b) ( $n = 71$ ) ou de risque défavorable (score de Gleason de 4 + 3 ou T2c) ( $n = 68$ ). La survie sans échec à 5 ans lorsqu'était utilisée la combinaison radiothérapie avec privation androgénique contre la



radiothérapie seulement a été significativement plus longue chez les patients à risque intermédiaire défavorable en comparaison avec les patients à risque intermédiaire favorable et ceux du groupe marginal (risque intermédiaire favorable : 94 % contre 95 %,  $p = 0,85$ ; marginal : 91 % contre 100 %,  $p = 0,076$ ; risque intermédiaire défavorable : 74 % contre 94 %,  $p = 0,005$ ).

Zumsteg et coll. ont proposé un système de stadification du risque chez les patients à risque intermédiaire traités par radiothérapie externe ( $\geq 81$  Gy) [191]. Les patients à risque intermédiaire étaient divisés en un groupe favorable (patron de Gleason majoritaire de 3 + 4 et < 50 % des cylindres positifs) ( $n = 424$ ) et un groupe défavorable (patron de Gleason majoritaire de 4,  $\geq 50$  % des cylindres positifs ou plusieurs facteurs de risque intermédiaire [cT2b – c, taux d'APS 10 – 20 ng/ml ou le score de Gleason de 7]) ( $n = 600$ ). Les patients avec un risque intermédiaire favorable avaient une diminution significative du taux de récurrence biochimique, de récurrence locale, de métastases à distance et de mortalité associée au cancer de la prostate que les patients à risque intermédiaire défavorable (récurrence biochimique :  $p < 0,0001$ , récurrence locale :  $p = 0,038$ , métastases à distance :  $p = 0,0003$ , mortalité liée au cancer :  $p = 0,007$ ).

Jung et coll. ont évalué les résultats postopératoires chez des patients à risque intermédiaire qui avaient eu une prostatectomie radicale, en fonction du score de Gleason (3 + 4 ou 4 + 3) [192]. Une analyse rétrospective comprenant 1 559 patients dont 556 à risque intermédiaire (stade clinique T2b - T2c, score de Gleason de 7 ou taux d'APS de 10 - 20 ng / ml) a été faite. Le groupe

de patients à risque intermédiaire défavorable ( $n = 222$ ) était caractérisé par un score de Gleason 4 + 3 avec  $\geq 2$  critères de risque intermédiaire. Les autres patients ( $n = 334$ ) faisaient partie du groupe à risque intermédiaire favorable. Le groupe à risque intermédiaire favorable a présenté un taux significativement plus bas de caractéristiques pathologiques indésirables par rapport au groupe à risque intermédiaire défavorable, y compris la présence d'extensions extracapsulaires, d'envahissement des vésicules séminales et d'atteinte des ganglions lymphatiques (extensions extracapsulaires : 24,6 % contre 38,7 %,  $p < 0,001$ ; envahissement des vésicules séminales : 2,4 % contre 8,6 %,  $p = 0,001$ ; atteinte des ganglions lymphatiques : 0 % contre 6,8 %,  $p = 0,018$ ). Le groupe à risque intermédiaire favorable a présenté un taux de récurrence biochimique significativement plus faible à 5 ans que le groupe à risque intermédiaire défavorable (66,5 % contre 87,5 %,  $p < 0,001$ ).

### **ESPÉRANCE DE VIE**

**La capacité à prédire l'espérance de vie d'un patient est importante dans le cas du cancer de la prostate en prévision de la planification du traitement qui sera utilisé. L'espérance de vie doit être évaluée avant de planifier le traitement des patients.** Ces prédictions sont difficiles à faire lorsque des facteurs tels que l'âge du patient, la qualité de vie, les comorbidités, la tolérance au traitement et les effets secondaires à long terme sont pris en considération.

Les avantages de survie à la suite d'un traitement à visée curative du cancer de la prostate chez des patients à faible risque et à risque intermédiaire sont

en général augmentés de 8 à 10 ans [193]. La prédiction de l'espérance de vie au-delà de 10 ans est une des limites utilisées en clinique pour déterminer l'administration d'une thérapie à des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé [50]. Elle est fondée sur l'hypothèse que l'administration d'un traitement est plus bénéfique chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, alors que l'utilisation d'un tel traitement chez ceux qui ont une courte espérance de vie peut représenter un traitement non nécessaire pouvant entraîner des complications qui altéreront la qualité de vie.

Une analyse rétrospective a montré que les patients avec un score de Charlson  $\geq 3$  traités à visée curative par la chirurgie ou la radiothérapie ont un taux de mortalité d'une autre cause que le cancer de la prostate de 70 % à 8 ans suivant le diagnostic [194]. Cette pratique peut avoir plusieurs raisons. Premièrement, le risque de mortalité à long terme en raison d'une autre cause que le cancer en fonction de l'âge et des comorbidités du patient n'est pas clair. Deuxièmement, les instruments actuels utilisés pour déterminer le risque de mortalité associé à une autre cause peuvent être difficiles à utiliser en milieu clinique. Enfin, peu de données intègrent simultanément l'évaluation des risques propres au cancer ou provenant d'un cancer plus avancé et les autres causes de mortalité en plus d'inclure des variables pertinentes telles que l'âge, la comorbidité et le risque de tumeur.

Différents outils peuvent aider dans le processus de l'estimation de l'espérance de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate. Il s'agit de tables de mortalité, de l'indice de comorbidité et des modèles pronostiques multivariés.

Ces tables de référence sont les outils les plus accessibles pour la prédiction de l'espérance de vie individuelle. Elles indiquent une prévision moyenne des années de vie en fonction du sexe et de l'âge d'un groupe d'individus [195]. Ces tables reflètent les caractéristiques propres à la population. Cependant, leur capacité à prédire l'espérance de vie des patients individuels est inconnue. Walter et Covinsky ont rapporté que l'espérance de vie chez les patients d'un même âge diffère sensiblement en fonction de leur état de santé général [196]. Une différence pouvant aller jusqu'à 11,3 années a été notée chez des patients de 70 ans uniquement à cause de leurs comorbidités respectives. Par conséquent, il faut prendre en considération que d'importantes différences relativement à l'espérance de vie peuvent être présentes sur la base de comorbidités uniquement.

L'indice de comorbidité peut permettre l'estimation de l'espérance de vie. Il est utilisé pour prédire le risque de mortalité en fonction de la comorbidité. L'indice de comorbidité de Charlson propose une méthode empirique pour intégrer l'état de santé du patient dans l'estimation du pronostic [197]. Un calculateur électronique de l'indice de Charlson peut être trouvé à cette adresse :

<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2407-4-94-S1.xls>. Le résultat obtenu est un facteur prédictif de la survie globale et de la possibilité de décès pour une autre raison que le cancer chez les patients atteints du cancer de la prostate [18, 198, 199].

**Indice de comorbidité de Charlson**

Comorbidité	Pondération	Comorbidité	Pondération
Infarctus du myocarde	1	Hémiplégie (vasculaire et autres)	2
Insuffisance cardiaque congestive	1	Insuffisance rénale de modérée à terminale (créat. > 30 mg/L) (environ 265 mmol par litre)	2
Maladie vasculaire périphérique	1	Diabète avec dommages aux organes	2
Accident vasculaire cérébral	1	Tumeur solide	2
Démence	1	Leucémie	2
Maladie pulmonaire chronique	1	Lymphome	2
Connectivité	1	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement	3
Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale	1	Tumeur solide métastatique	6
Dysfonction hépatique légère	1	Maladie à VIH (avec ou sans sida)	6
Diabète	1		

*mmol : millimole.  
 Adapté de [45, 200].*

Des outils pronostics ont été conçus pour prédire l'espérance de vie. L'indice de comorbidité de Charlson a d'ailleurs été incorporé à plusieurs nomogrammes pour prédire la survie globale [18, 201-203].

Cowen et coll. ont analysé les données de 506 patients pour élaborer un nomogramme permettant de prédire l'espérance de vie à 5, 10 et 15 ans chez les patients atteints du cancer de la prostate traités par une prostatectomie radicale, par radiothérapie ou chez qui on a opté pour une approche conservatrice [201]. Les éléments inclus ont été l'âge, l'indice de

comorbidité de Charlson, l'état général du patient, la présence d'angine de poitrine, d'hypertension artérielle, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'état matrimonial, l'APS, le score de Gleason, le stade clinique et le type de traitement. L'exactitude de la prédiction a été évaluée à 73 %.

En 2004, Tewari et coll. ont élaboré un outil similaire à la suite d'une étude portant sur 1 611 patients et ils ont rapporté une série de tables de recherche pour estimer la survie stratifiée selon l'âge et la race du patient, les variables cliniques, les comorbidités et le type de traitement [202]. Ces

## 3.3 IMAGERIE ET STADIFICATION

tableaux proposent aux médecins et aux patients des estimations réalistes de survie à 10 ans et leur permettent de comparer l'impact du cancer et des comorbidités présentes sur le risque global de mortalité des patients. La précision obtenue avec ce modèle a été de 63 % pour le modèle particulier au cancer et de 69 % pour le modèle de la survie globale.

Le modèle conçu par Albertsen et coll. (n = 1 451) a pris en considération les comorbidités, l'âge du patient et le score de Gleason [18]. La précision obtenue avec ce modèle à l'occasion de la validation externe a été de 71 %. La limitation de ces trois outils réside dans leur modeste degré de précision (69-73 %).

Walz et coll. ont élaboré un modèle pour prédire le risque de décès non lié au cancer de la prostate dans les 10 ans suivant le traitement curatif [203]. Entre 1989 et 2000, 9 131 patients ont été traités par prostatectomie radicale (n = 5 955) ou par radiothérapie externe (n = 3 176), sans aucun traitement secondaire. L'ensemble des décès ont été considérés comme non liés au cancer de la prostate. L'âge avancé, l'indice de comorbidité de Charlson et le type de traitement utilisé (radiothérapie externe radicale contre prostatectomie) ont été des facteurs prédictifs indépendants d'une courte espérance de vie (p < 0,001 pour tous). Ce nomogramme a eu une précision de 84,3 % pour prédire l'espérance de vie à 10 ans après un traitement curatif.

Le NCCN recommande l'utilisation des tables de référence américaines de la Social Security Administration Table ([www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html](http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html)) [1]. L'espérance de vie est déterminée en fonction de l'âge du patient. Le NCCN indique que l'espérance de vie peut être ajustée en fonction de l'état

général du patient (meilleur quartile : ajouter 50 %, pire quartile : soustraire 50 %, quartiles entre les deux : aucun ajustement).

### IMAGERIE

L'imagerie est utilisée pour la détection et la caractérisation de la maladie de manière à guider le choix du traitement. Un **tableau** à la fin de cette section récapitule les recommandations de certains organismes concernant l'utilisation de l'imagerie pour la détection de métastases osseuses.

#### Tomodensitométrie (TDM)

**Les experts du Québec consultés recommandent que la TDM pour la stadification soit utilisée seulement chez les patients à risque intermédiaire élevé et à haut risque.**

Une méta-analyse portant sur 25 études et totalisant 1 586 patients qui avaient subi une imagerie par TDM a montré une détection de lymphadénopathies pathologiques de 0 et de 1,1 % chez les patients ayant un taux d'APS < de 20 ng/ml et ≥ 20 ng/ml, respectivement [204]. Le taux de détection chez des patients avec une maladie localisée a été de 0,7 % et de 19,6 % pour les patients avec une maladie localisée avancée. Le taux de détection avec un score de Gleason ≤ 7 et ≥ 8 a été de 1,2 et de 12,5 %. Les auteurs concluent que les patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque ne devraient pas avoir de TDM dans le but d'identifier une maladie métastatique. La TDM pourrait être utile chez les patients ayant une maladie localement avancée ou un score de Gleason ≥ 8. Par contre,

la tomodensitométrie ne semble pas représenter un avantage pour les patients chez qui on a observé une augmentation du taux d'APS sans autre facteur de mauvais pronostic.

Le NCCN recommande l'utilisation de la tomodensitométrie pour la stadification des patients avec une maladie de stade T3 ou T4 [1]. Les patients avec une maladie de stade T1 ou T2 pour lesquels un nomogramme indique une probabilité d'envahissement des ganglions lymphatiques plus grande que 10 % peuvent aussi être des candidats pour une imagerie pelvienne.

#### **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

**Les experts du Québec consultés ne recommandent pas l'utilisation de l'IRM au moment du diagnostic. Advenant son utilisation, l'interprétation doit être faite par un spécialiste en lecture d'IRM (difficulté d'interprétation).**

L'une des limites de l'IRM est le seuil de détection d'environ 0,1 cm<sup>3</sup>, représentant les tumeurs de bas grade [205]. L'IRM peut habituellement (> 80 % sensibilité) détecter les tumeurs suivantes dans l'ensemble de la prostate (y compris les zones périphériques et de transition) :

- 0,2 cm<sup>3</sup> (équivalent à une sphère de 7 mm) avec un score de Gleason 4 + 3 et plus;
- 0,5 cm<sup>3</sup> (équivalent à une sphère de 10 mm) avec un score de Gleason 3 + 4 ou plus.

Pour les tumeurs avec un score de Gleason 3 + 3, il n'y a pas de consensus sur l'hypothèse que les tumeurs de plus de 0,5 cm<sup>3</sup> seront détectées avec 80 % de sensibilité. Bien que les zones de cette taille avec un score de Gleason 3 + 3 homogène soient généralement détectées, les zones avec un *pattern* diffus et un stroma lâche ne le seront pas [206].

Les résultats d'une étude prospective multicentrique ont montré une précision limitée de l'IRM pour la localisation des tumeurs de la prostate [207]. On pourrait s'attendre à ce que la précision nécessaire pour la stadification soit encore plus faible. Il a été montré que l'exactitude de l'identification de l'extension extracapsulaire se situe entre 70 % et 80 % tandis que le repérage de l'invasion des vésicules séminales pourrait être fait avec plus de précision [208-213]. Par contre, il a été démontré que l'IRM peut détecter jusqu'à 40 % des tumeurs qui n'ont pas été découvertes par biopsie prostatique chez les patients avec une suspicion clinique de cancer de la prostate, mais en présence d'une biopsie négative antérieure [214, 215]. L'IRM pourrait être considérée en présence d'un APS élevé et d'une biopsie négative.

Le NCCN recommande l'utilisation de l'IRM pour la stadification des patients à haut risque seulement (stades T3 et T4) [1]. Les patients avec une maladie de stade T1 ou T2 et un nomogramme indiquant une probabilité d'envahissement des ganglions lymphatiques supérieure à 10 % peuvent être des candidats pour une imagerie pelvienne. L'ESMO recommande que l'utilisation d'une IRM pelvienne ne soit considérée que chez les patients à haut risque à la suite d'une scintigraphie [183].

### **Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie est principalement réservée aux patients avec un cancer à haut risque, un taux élevé d'APS, une douleur osseuse, un score de Gleason élevé (> 8) ou une lésion osseuse repérée par une autre technique d'imagerie [204, 216].

Environ 33 % des patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration sans métastases au moment du diagnostic développeront des métastases osseuses dans les 2 années suivant le diagnostic [217]. La présence ou l'absence de métastases est l'un des facteurs importants qui influent sur le choix du traitement du cancer de la prostate [218]. Dans chacun des états de la maladie, il y a des implications thérapeutiques importantes lorsque des métastases sont trouvées par l'imagerie, y compris l'abstention quant à un traitement à visée radicale ou curative.

Certaines études ont démontré une relation entre l'incidence des métastases osseuses et un taux élevé d'APS [219-221]. McArthur et coll. ont analysé la corrélation entre le taux d'APS et le score de Gleason avec les résultats obtenus par scintigraphie osseuse chez des patients (n = 672) ayant reçu récemment un diagnostic de cancer de la prostate [221]. Au total, 54 patients (8 %) ont présenté des métastases osseuses visibles à l'imagerie. Il a été montré que le taux d'APS et le score de Gleason sont tous deux des facteurs prédictifs indépendants statistiquement significatifs additifs ( $p < 0,01$ ). Aucun des patients avec un taux d'APS 20 ou un score de Gleason < 8 n'a eu d'imagerie positive. Les auteurs concluent que ces critères ont

une valeur prédictive négative de 100 % pour la présence de métastases osseuses. Ces résultats ont été validés par l'European Association of Urology et l'American Urological Association.

Cependant, il a été montré qu'environ 25 % des patients atteints de métastases osseuses symptomatiques avaient un taux d'APS inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason inférieur à 7. Les auteurs indiquent alors qu'une imagerie osseuse serait nécessaire chez les patients avec un taux d'APS se situant entre 10 et 20 ng/ml [222].

L'ESMO ne recommande pas la détection des métastases osseuses par imagerie chez les patients à risque faible [183]. Par contre, une scintigraphie osseuse est recommandée pour les patients à haut risque.

**Recommandations de différents organismes concernant la détection des métastases osseuses**

Organisation	Patients	Critères	Modalités
Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2), [223] 2007	Critères d'admissibilité de l'étude clinique pour un cancer de la prostate métastatique ou diagnostic de base	Progression = apparence de 2 nouvelles lésions ou plus	Scintigraphie osseuse; CT/IRM pour confirmer les lésions ambiguës
American College of Radiology (ACR), [224] 2010	Diagnostic et stadification	APS > 20 ng/ml ou tumeur primaire mal différenciée Maux de dos et vertèbre partiellement effondrée observée par une radiographie simple	Scintigraphie osseuse, IRM
		Maux de dos et vertèbre partiellement effondrée observée par radiographie simple	IRM, Scintigraphie osseuse
American Urologist Association (AUA), [225] 2011	Diagnostic et stadification	APS >20 ng/ml; T2c; Score de Gleason ≥ 8	Scintigraphie osseuse; tomодensitométrie
ESMO, [183] 2013	Diagnostic et stadification	APS > 10 ng/ml; SG ≥ 7 (4 + 3); ≥ T3	Scintigraphie osseuse; tomодensitométrie/IRM pelvienne

**Recommandations de différents organismes concernant la détection des métastases osseuses (suite)**

Organisation	Patients	Critères	Modalités
Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group, [226] 2014	Diagnostic et stadification	Patients à risque intermédiaire et à haut risque avec au moins 2 de ces caractéristiques : APS > 10 ng/ml; SG > 7; ≥ T2b	Scintigraphie osseuse
	Récidive biochimique	1 <sup>re</sup> scan lorsque APS entre 5 et 10 ng/ml Fréquence lorsque l'imagerie est négative : APS > 20 ng/ml et à chaque doublement de l'APS ensuite (test aux 3 mois)	Scintigraphie osseuse
	Patient castré M0	1 <sup>re</sup> scan lorsque APS ≥ 2 ng/ml Fréquence lorsque l'imagerie est négative : APS > 5 ng/ml et à chaque doublement de l'APS ensuite (test aux 3 mois)	Scintigraphie osseuse
EAU, [50] 2014	Diagnostic et stadification	APS > 10 ng/ml; Score de Gleason ≥ 8; ≥ T3 (risque intermédiaire ou haut risque)	Scintigraphie osseuse; TEP/ tomodensitométrie pour les cas équivoque
	Suivi après un traitement curatif	APS > 20 ng/ml;	Scintigraphie osseuse; tomodensitométrie/IRM pelvien
	Suivi après un traitement hormonal	Symptomatique avec un taux d'APS instable	Scintigraphie osseuse
	Diagnostic après une récidive biochimique suivant une PR	APS > 20 ng/ml ou vitesse APS > 20 ng/ml/y	Scintigraphie osseuse; tomodensitométrie



**Recommandations de différents organismes concernant la détection des métastases osseuses (suite)**

Organisation	Patients	Critères	Modalités
NCCN, [1] 2014	Diagnostic initial et stadification (espérance de vie > 5 ans ou symptomatique)	T1 et APS > 20 ng/ml; T2 et APS > 10 ng/ml; SG ≥ 8; T3, T4 Symptomatique;	Scintigraphie osseuse
	Récidive postprostatectomie radicale	Symptomatique ou augmentation rapide de l'APS	Scintigraphie osseuse
	Thérapie systémique pour un cancer de la prostate métastatique	Évolution rapide	Scintigraphie osseuse; tomodensitométrie

APS : antigène prostatique spécifique; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ml : millilitre ; ng : nanogramme ; SG : score de Gleason ; TEP : tomographie par émission de positrons.  
 Adapté de [226].

L'ASCO, dans une liste répertoriant les pratiques cliniques à éviter, ne recommande pas l'utilisation de la TEP, de la tomodensitométrie ni de la scintigraphie osseuse pour la stadification du cancer chez les patients à faible risque (*Choosing wisely*) [227]. Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas assez de preuves du bienfait de l'utilisation de ces techniques d'imagerie chez les patients qui ont récemment reçu un diagnostic de carcinome de la prostate de bas grade et ayant un faible risque de développer des métastases à distance (stade T1c/T2a, taux d'APS < 10ng/ml, score de Gleason ≤ 6). L'utilisation inutile de techniques d'imagerie peut causer des blessures en raison de procédures invasives injustifiées, du traitement non nécessaire des patients, de l'exposition inutile à un rayonnement et du risque d'erreur de diagnostic.

**BIOPSIE SOUS GUIDAGE RADIOLOGIQUE**

Les experts du Québec consultés reconnaissent qu'une biopsie sous guidage radiologique peut être faite lorsqu'il y a suspicion d'une atteinte ganglionnaire. L'utilisation de l'IRM peut permettre de déterminer plus efficacement la zone à cibler.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose sur une confirmation histologique par la réalisation de biopsies prostatiques. Le passage progressif à des protocoles de six, dix, puis douze biopsies (biopsies à l'aveugle) n'a pas permis d'obtenir une amélioration majeure de la sensibilité qui plafonne autour de 30 % [228, 229]. Pour cette raison, les biopsies ciblées guidées par imagerie gagnent en intérêt comme procédure de diagnostic pour la détection du cancer de la prostate. Les stratégies de biopsie ont considérablement évolué

pour inclure la prise de biopsies par différentes approches anatomiques (transrectale, transpérinéale) et une augmentation du nombre d'échantillons (saturation, cartographie) dans une région plus ciblée [230, 231].

Il a été montré que l'IRM pouvait avoir un degré élevé de précision dans la détection du cancer de la prostate cliniquement significatif par rapport à l'histologie à la suite d'une prostatectomie radicale [205]. L'IRM peut permettre une approche de biopsie guidée par imagerie lorsque les paramètres fonctionnels tels que l'amélioration par contraste dynamique (*dynamic contrast enhancement*, DCE), l'imagerie pondérée en diffusion (*diffusion-weighted imaging*, DWI) et la spectroscopie sont utilisés [232].

Une revue systématique de Moore et coll. a évalué l'efficacité de la biopsie guidée par IRM en comparaison avec une biopsie transrectale échoguidée (*transrectal ultrasound-guided biopsy*, TRUS) [233]. La prévalence de la détection d'une lésion suspecte par IRM chez les patients avec une suspicion de cancer a été mesurée. Il a été montré que 63 % des patients (374/599) n'ayant pas eu de biopsie au préalable ont eu une suspicion de cancer de la prostate [234, 235]. Sur les 225 patients sans suspicion de cancer après IRM, 23 % (51/225) avaient un cancer révélé par la biopsie standard. Par contre, seulement 2,3 % avaient un cancer jugé cliniquement significatif (longueur > 5 mm et/ou un score de Gleason > 3). Un total de 69 % (328/479) des patients ayant eu un résultat de biopsie négatif ont eu une suspicion de cancer de la prostate (valeur contenue entre 65 et 95 %) [214, 236-239]. Seulement 15 % (22/151) des patients avaient un cancer en l'absence de suspicion à la suite de l'IRM. Aucune donnée ne permet de juger de la pertinence clinique des cancers repérés.

Un plus grand nombre de cancers ont été découverts par l'examen des cylindres isolés par guidage radiologique en comparaison avec une biopsie standard (cylindres : 30 % [375/1 252] contre 7 % [368/5 441]) [235, 237, 240-244]. Le même résultat a été observé pour le nombre de patients avec un cancer découvert selon la méthode utilisée (IRM : 48 % [650/1 345] contre standard : 36 % [526/1 442]) [214, 234-239, 241, 242, 245, 246].

L'EAU stipule que l'IRM peut être utilisée pour effectuer des biopsies sous guidage radiologique lorsque cette technologie est disponible [50]. Par contre, il est mentionné que des preuves supplémentaires sont nécessaires et que le rapport coût-efficacité doit être déterminé.

### **DÉFINITIONS : SURVEILLANCE ACTIVE VS OBSERVATION VIGILANTE**

Dans la littérature, l'observation vigilante (*watchful waiting*) n'est pas toujours bien différenciée de la surveillance active. Toutefois, il y a aujourd'hui un large consensus sur le fait que ces appellations recouvrent une réalité différente. Bien que les définitions varient selon la source, il est généralement admis que **la surveillance active est une stratégie qui s'adresse à des patients sélectionnés dont la maladie est localisée et à faible risque, pour qui un traitement curatif serait entrepris en présence de signes de progression. L'observation vigilante est, quant à elle, une stratégie offerte à des patients sélectionnés pour qui, en présence de signes de progression ou de symptômes, un traitement palliatif serait offert**, soit en raison de la présence de comorbidités ou lorsque la maladie est avancée ou métastatique mais asymptomatique [1, 247-250]. Comparativement à l'observation vigilante, la surveillance active implique des examens de suivi plus fréquents et des biopsies effectuées de façon plus systématique.

### **OBJECTIFS, AVANTAGES ET DÉSAVANTAGES DE LA SURVEILLANCE ACTIVE**

Le principal objectif de la surveillance active est de réduire le risque de recevoir un traitement non nécessaire, et de subir les effets indésirables potentiels qui lui sont associés, tout en s'assurant que le patient ne manque pas l'occasion de recevoir un traitement curatif en cas d'évolution de la maladie.

Le cancer de la prostate à faible risque de progression est une maladie indolente. Dans les faits, les patients atteints d'une telle maladie présentent moins de risque de mourir du cancer de la prostate que d'une autre cause. Selon l'étude de Johanson et coll., très peu de ces patients décèdent du cancer de la prostate avant 15 ans (taux à 15 ans : 15 pour 1 000 patients-années), et une augmentation plus marquée de la mortalité n'est constatée qu'à partir d'environ 18 ans après le diagnostic [251]. Puisque, pour une grande proportion de ces patients, le cancer de la prostate n'est pas le facteur limitant prépondérant de la durée de vie, le choix systématique d'un traitement curatif équivaldrait à exposer inutilement la plupart de ces hommes aux risques associés à ces thérapies. Afin d'éviter le surtraitement tout en s'assurant que le patient ne manque pas la possibilité qui s'offre à lui de recevoir un traitement curatif, la surveillance active est une option souvent adoptée. Le tableau suivant présente quelques avantages et désavantages de la surveillance active.

**Avantages et désavantages de la surveillance active**

<b>Avantages</b>	<b>Désavantages</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Permet d'éviter les effets indésirables potentiels d'un traitement curatif qui pourrait ne pas être nécessaire.</li><li>• La qualité de vie et les activités normales sont potentiellement moins compromises.</li><li>• Risque réduit d'avoir un traitement non nécessaire contre un cancer petit et indolent.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risque de manquer la possibilité d'une guérison.</li><li>• L'histoire naturelle du cancer de la prostate de chaque patient est incertaine.</li><li>• Le traitement différé pourrait être plus complexe et occasionner plus d'effets indésirables.</li><li>• La préservation nerveuse pourrait être plus difficile après une chirurgie différée.</li><li>• Augmentation possible de l'anxiété.</li><li>• Nécessite des examens de suivi fréquents et des biopsies périodiques, qui ne sont pas sans risque de complications.</li><li>• Risque de progression ou de métastases.</li></ul>

*Adapté de [1].*

### **INFLUENCE DE L'ESPÉRANCE DE VIE DANS LA PRISE DE DÉCISION D'ADOPTER UNE STRATÉGIE DE SURVEILLANCE ACTIVE**

Pour un peu plus de la moitié des experts du Québec consultés, l'espérance de vie du patient n'influence pas leur décision d'adopter une stratégie de surveillance active. Pour ceux qui considèrent ce critère pour la prise de décision, bien qu'il n'y ait pas de seuil d'espérance de vie clairement établi, la surveillance active est envisagée pour les patients atteints d'une maladie à faible risque et qui ont une espérance de vie qui se situe entre 10 et 20 ans.

Le cancer de la prostate à faible risque de progression est une maladie qui peut demeurer indolente pendant très longtemps. Dans les faits, les patients atteints d'une telle maladie présentent moins de risque de mourir du cancer de la prostate que d'une autre cause. Johansson et coll. ont étudié une cohorte de 223 patients atteints d'une maladie de stade T0-2NXM0, et en très grande majorité de grade 1 ou 2 (96 %, grade selon le système de gradation de l'Organisation mondiale de la santé) [251]. Les patients étaient traités par l'administration d'œstrogènes ou par orchidectomie lorsqu'une progression symptomatique était constatée. Au cours des 15 premières années, le taux de progression de la maladie a été de 20 par 1 000 personnes-années, et le taux de mortalité par cancer de la prostate de 15 par 1 000 personnes-année. Les taux au-delà des 15 premières années étaient augmentés d'environ trois fois par rapport à ceux-ci. La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate a montré qu'une augmentation de la mortalité ne survient de façon plus marquée qu'à partir d'environ

18 ans après le diagnostic. Par conséquent, le traitement systématique de patients présentant une espérance de vie estimée plus courte que le risque de progression du cancer pourrait être inutile (surtraitement), puisque le cancer de la prostate n'est pas le facteur limitant prépondérant de la durée de vie. Pour cette raison, plusieurs cliniciens prennent en considération l'espérance de vie du patient lors de la prise de décision d'offrir un traitement curatif ou d'opter pour une stratégie de surveillance active.

Le NCCN recommande que la surveillance active soit offerte de préférence aux patients atteints d'une maladie à très faible risque dont l'espérance de vie est  $\leq 20$  ans, et que l'observation vigilante soit proposée de préférence aux patients atteints d'une maladie à faible risque et dont l'espérance de vie est  $< 10$  ans [1]. Pour sa part, l'EAU recommande que la surveillance active soit une option pour les patients atteints d'une maladie à faible risque dont l'espérance de vie est  $> 10$  ans [252]. Toujours selon l'EAU, l'observation vigilante peut être considérée pour les patients présentant un cancer localisé et une espérance de vie limitée ou pour les patients plus âgés présentant une maladie peu agressive [252].

### **MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE ACTIVE**

#### **Études sur la surveillance active**

Les études de cohortes prospectives en cours sont encore immatures (suivis médians : 1,6 à 7,4 ans). La plupart d'entre elles ont inclus une proportion de patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire,

selon les critères de D'Amico. Les taux de survie sans traitement à 5 ans ont varié entre 59 % et 85 %, et à 10 ans entre 40 % et 62 %. Les taux de décès par cancer de la prostate rapportés ont varié entre 0 % et 6 %.

Plusieurs études prospectives observationnelles sur la surveillance active sont présentement en cours [253-260]. Quelques études rétrospectives présentant des analyses réalisées à partir de données de cohortes prospectives ont aussi été publiées [261-264]. Les principales caractéristiques des devis de ces études et les principaux résultats sont présentés dans les deux tableaux ci-dessous.

## 3.4 SURVEILLANCE ACTIVE

### Devis des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active

Étude	Critères d'inclusion	Programme de surveillance active	Critères pour recommandation Tx actif
<b>Études prospectives</b>			
Klotz et coll. 2014 [265]	APS $\leq$ 10 ng/ml SG $\leq$ 6 Avant l'an 2000, si âge > 70 ans : APS $\leq$ 15 ng/ml, SG $\leq$ 3 + 4 À partir de 2000, si pt avec comorbidités significatives et espérance de vie < 10 ans : APS 10-20 ng/ml, SG $\leq$ 3 + 4	Dosage APS : 0-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois Biopsies : après 6-12 mois, puis aux 3-4 ans jusqu'à l'âge de 80 ans; plus fréquent si TD-APS limite (un peu plus de 3 ans)	TD-APS < 3 ans <sup>1</sup> ou Reclassement histologique à la hausse ou Progression clinique (nodule palpable puis confirmation histologique)
Étude PRIAS Bul et coll. 2013 [253]	Stade T1c-2 APS $\leq$ 10 ng/ml D-APS < 0,2 ng/ml/ml SG $\leq$ 6 1-2 cylindres cancer +	Dosage APS : 0-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois Biopsies à 1, 4 et 7 ans; si TD-APS entre 3-10 ans, biopsie annuelle Nombre échantillons biopsie : 8-12, selon taille prostate	TD-APS < 3 ans après $\geq$ 4 dosages ou > 2 cylindres cancer + ou SG > 6
Étude du Johns Hopkins, Tosoian et coll. 2011 [254] et Carter et coll. 2007 [255]	Stade T1c D-APS $\leq$ 0,15 ng/ml/ml SG $\leq$ 6, aucun grade 4 ou 5 $\leq$ 2 cylindres cancer + $\leq$ 50 % envahissement tous cylindres cancer + Pts ne répondant pas aux critères, si SA désirée	Dosage APS total et libre aux 6 mois TR aux 6 mois Biopsies annuelles	SG $\geq$ 7 ou Présence de grade de Gleason 4 ou 5 ou > 2 cylindres cancer + ou Cylindre > 50 % cancer + ou

## 3.4 SURVEILLANCE ACTIVE

**Devis des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active (suite)**

Étude	Critères d'inclusion	Programme de surveillance active	Critères pour recommandation Tx actif
<b>Études prospectives</b>			
van As et coll. 2008 [257]	Âge : 50-80 ans au diagnostic Capable de recevoir Tx radical Stade T1-2a, N0-X, M0-X APS ≤ 15 ng/ml SG ≤ 7, grade primaire ≤ 3 ≤ 50 % des cylindres cancer +	Dosage APS : 0-1 an : aux mois; 1-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois TR : 0-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois Biopsie : à 18-24 mois	V-APS > 1 ng/ml/an ou Grade de Gleason primaire ≥ 4 ou > 50 % des cylindres cancer +
Soloway et coll. 2008 [258]	Âge < 80 ans au diagnostic Stade ≤ T2 APS ≤ 15 ng/ml SG ≤ 6 Maladie petit volume > 12 mois de suivi	Dosage APS : 0-2 ans : aux 3 mois TR : 0-2 ans : aux 3 mois Biopsies : après 6-12 mois, puis annuellement si indiqué	APS (non spécifié) ou TD-APS (non spécifié) ou SG ≥ 7 ou → volume tumoral ou → stade
Dall'Éra et coll. 2008 [259]	Stade T1-2a APS < 10 ng/ml SG ≤ 6, aucun grade 4 ou 5 < 33 % des cylindres cancer + <i>D'autres patients ont été inclus</i>	Dosage APS : aux 3-6 mois TR : aux 3-6 mois Échographie transrectale : aux 6-12 mois Biopsie : à 12-24 mois (après 2003)	→ grade de Gleason ou V-APS > 0,75 ng/ml/an
Choo et coll. 2002 [260]	Stade T1b-2bN0M0 APS ≤ 15 ng SG ≤ 7	Dosage APS : 0-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois TR : 0-2 ans : aux 3 mois; ensuite : aux 6 mois Échographie transrectale : aux 6 mois Biopsie : après 12-18 mois Scintigraphie osseuse : à 1 an, 2 ans, puis aux 2 ans; annuellement si APS > 15 ng/ml	TD-APS < 2 ans ou Progression clinique (TR ou besoin d'une RTUP) ou Évolution à la hausse du grade



**Devis des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active (suite)**

Étude	Critères d'inclusion	Programme de surveillance active	Critères pour recommandation Tx actif
<b>Études rétrospectives à partir de données de cohortes prospectives</b>			
Godtman et coll. 2013 [261] <i>European randomized study of screening for prostate cancer</i> , patients de Göteborg, bras SA	Peu de détails, surtout : Maladie risque faible ou Présence de comorbidités ou Choix du patient	Dosage APS aux 3-6 mois Suivi clinique aux 3-6 mois Biopsie si progression stade T ou APS Biopsie aux 2-3 ans si stable	Progression APS ou Progression stade ou Progression grade
Bul et coll. 2012 [262] <i>European randomized study of screening for prostate cancer</i> , patients de Rotterdam et Helsinki, bras SA	Âge : 50-75 ans au diagnostic Risque faible et intermédiaire selon l'étude PRIAS <sup>2</sup>	Pas de protocole déterminé, discrétion du médecin	Pas de protocole déterminé, discrétion du médecin
Cooperberg et coll. 2011 [264]	Risque faible et intermédiaire <sup>3</sup> , incluant SG 3+4	Dosage APS aux 3 mois TR aux 3 mois Échographie transrectale aux 6-12 mois Biopsie aux 12-24 mois	Grade de Gleason ≥ 4 si SG ≤ 6 initialement Score de Gleason ≥ 4+3 si SG 3+4 initialement TD-APS ≤ 2 ans ou ≤ 3 ans
Roemeling et coll. 2007 [263] <i>European randomized study of screening for prostate cancer</i> , patients de Rotterdam, bras SA	Stade T1c-2 APS ≤ 15 ng/ml SG ≤ 7	Pas de protocole déterminé, discrétion du médecin	Pas de protocole déterminé, discrétion du médecin

→ : augmentation; APS : antigène prostatique spécifique; D-APS : densité de l'antigène prostatique spécifique; PRIAS : Prostate cancer research international : active surveillance; pt : patient; pts : patients; RTUP : résection transurétrale de la prostate; SA : surveillance active; SG : score de Gleason; TD-APS : temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique; TR : examen par toucher rectal; Tx : traitement; V-APS : vélocité de l'APS.

1. À partir de 2009, la cinétique de l'APS n'était plus considérée comme un critère pour proposer une intervention, mais plutôt comme l'indication de la nécessité d'une surveillance accrue par des biopsies répétées ou par des IRM.
2. Faible : T1c-2, APS ≤ 10 ng/ml, D-APS < 0,2 ng/ml/ml, score de Gleason ≤ 6, ≤ 2 cylindre avec cancer; intermédiaire : APS 10-20 ng/ml, score de Gleason 7 et 3 cylindres avec cancer.
3. Faible : score de Gleason 2-6 et score CAPRA 0-2 [266]; intermédiaire : score de Gleason 7 ou score CAPRA 3-5.

**Sommaire des résultats des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active**

Étude	n	Suivi médian	Distribution des pts selon facteurs de risque	Progression*&	Thérapie différée (temps médian)*	Survie spécifique au cancer*	Survie globale*
<b>Études prospectives</b>							
Klotz et coll. 2014 [265]	993	6,4 ans	-APS ≤ 10 ng/ml : 87 % -APS > 10 ng/ml: 11 % -SG ≤ 6 : 84 % -SG 3 + 4 : 13 %	23,9 %	Probabilité de rester sous SA : À 5 ans : 75,7 % À 10 ans : 63,5 % À 15 ans : 55 %	À 10 ans : 98,1 % À 15 ans : 94,3 %	À 10 ans : 80 % À 15 ans : 62 %
Étude PRIAS, Bul et coll. 2013 [253]	2 494	1,6 an	-T1 : 85,1 % -T2 : 14,9 % -1 cylindre cancer + : 68,8 % -2 cylindres cancer + : 31,2 %	15,5 %	21,1 % (1,2 an) Survie sans Tx à 2 ans : 77,3 % Survie sans Tx à 4 ans : 67,7 %	100 %	À 2 ans : 76 % À 4 ans : 66 %
Étude du Johns Hopkins, Tosoian et coll. 2011 [254] et Carter et coll. 2007 [255]	769	2,7 ans	-Répondent aux critères d'inclusion (très bas risque d'Epstein) : 78,4 %	30,6 %	33,2 % (2,2 ans) Survie sans Tx : À 2 ans : 81 % À 5 ans : 59 % À 10 ans : 41 %	100 %	98,2 %
van As et coll. 2008 [257]	326	22 mois	Risque selon D'Amico <sup>3</sup> : -Faible : 73 % -Intermédiaire : 27 %	22,7 %	20 % (15 mois)	100 %	98 %
Soloway et coll. 2008 [258]	99	35 mois	n.d.	n.d.	8 % (36,3 mois) Survie sans Tx à 5 ans : 85 %	100 %	n.d.

**Sommaire des résultats des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active (suite)**

Étude	n	Suivi médian	Distribution des pts selon facteurs de risque	Progression*&	Thérapie différée (temps médian)*	Survie spécifique au cancer*	Survie globale*
<b>Études prospectives</b>							
Dall'Éra et coll. 2008 [259]	321	3,6 ans	Risque selon D'Amico <sup>3</sup> : -Faible : 71 % -Intermédiaire : 26 % -Élevé : 3 %	16 %	24 % (3 ans) Survie sans Tx : À 2 ans : 85 % À 5 ans : 67 %	100 %	100 %
Choo et coll. 2002 [260]	206	29 mois	-APS < 10 : 81,6 % -T1b-c : 63,1 % -T2a-b : 36,9 % -SG ≤ 6 : 79,1 %	17,4 % Survie sans prog. : À 2 ans : 81 % À 4 ans : 67 %	28,2 % Probabilité de rester sous SA : À 2 ans : 67 % À 4 ans : 48 %	n.d.	n.d.
<b>Études rétrospectives à partir de données de cohortes prospectives</b>							
Godtman et coll. 2013 [261] <i>European randomized study of screening for prostate cancer, patients de Göteborg, bras SA</i>	439	6 ans	Risque <sup>1</sup> : -Très faible : 51 % -Faible : 26,7 % -Intermédiaire : 21 % -Élevé : 1,4 %	29,4 %	37 % (nd) Survie sans Tx à : 2 ans : 76 % 5 ans : 61,5 % 10 ans : 45,4 % 14 ans : 37,1 %	99,8 %	À 10 ans : 81,1 %
Bul et coll. 2012 [262] <i>European randomized study of screening for prostate cancer, patients de Rotterdam et Helsinki, bras SA</i>	509	7,4 ans	Risque <sup>2</sup> : -Faible : 75 % -Intermédiaire : 25 %	n.d.	43,4 % (2,6 ans) <b>R. faible : 39,9 %</b> <b>R. int. : 53,9 %</b> <b>p = 0,006</b> Survie sans Tx à 10 ans : <b>R. faible : 49,7 %</b> <b>R. int. : 30,3 %</b> <b>p = 0,005</b>	99 % À 10 ans : R. faible : 99,1 % R. int. : 96,1 % p = 0,44	80,7 % À 10 ans : <b>R. faible : 79 %</b> <b>R. int. : 64,5 %</b> <b>p = 0,003</b>

**Sommaire des résultats des principales études réalisées à partir de cohortes prospectives de surveillance active (suite)**

Étude	n	Suivi médian	Distribution des pts selon facteurs de risque	Progression*&	Thérapie différée (temps médian)*	Survie spécifique au cancer*	Survie globale*
Études rétrospectives à partir de données de cohortes prospectives							
Cooperberg et coll. 2011 [264]	466	47-51 mois	Risque <sup>4</sup> : -Faible : 80,7 % -Intermédiaire : 19,3 %	Survie sans prog. à 4 ans : R. faible : 54 % R. int. : 61 % p = 0,22	Survie sans Tx à 4 ans : R. faible : 70 % R. int. : 65 % p = 0,88	n.d.	n.d.
Roemeling et coll. 2007 [263] <i>European randomized study of screening for prostate cancer, patients de Rotterdam, bras SA</i>	270	3,4 ans	-APS ≤ 10 ng/ml : 97,8 % -Stade T1c : 79,1 % -Stade T2 : 20,9 % -SG ≤ 6 : 94,2 % -SG 7 : 5,8 %	n.d.	29 % (2,5 ans) Survie sans Tx à 5 ans : 70,8 %	100 % 5 ans : 100 %	90,6 % 5 ans : 89 %

APS : antigène prostatique spécifique; D-APS : densité de l'antigène prostatique spécifique; int. : intermédiaire; n.d. : non disponible; prog. : progression; pts : patients; R. : risque; SA : surveillance active; TD-APS : temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique; Tx : traitement.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

\* : Résultat au moment de l'analyse lorsque non spécifié.

& : Progression selon critères pour la recommandation d'un traitement actif (tableau précédent).

1. Très faible : stade T1c, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 6, D-APS < 0,15 ng/ml; < 3 cylindres avec cancer et ≤ 50 % de cancer dans chaque cylindre; faible : T1, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 6, APS < 10 ng/ml et ne répondant pas aux critères du risque très faible; intermédiaire : stade T1-2, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 7, APS < 20 ng/ml et ne répondant pas aux critères de risque très faible et faible; élevé : T1-4, pas N1, pas M1, score de Gleason ≥ 8, APS < 100 ng/ml et ne répondant pas aux critères des autres catégories de risque.
2. Faible : stade T1c-2, APS ≤ 10 ng/ml, D-APS < 0,2 ng/ml/ml, score de Gleason ≤ 6, ≤ 2 cylindre avec cancer; intermédiaire : APS 10-20 ng/ml, score de Gleason 7 et 3 cylindres avec cancer.
3. Faible : stade T1c-2a, APS ≤ 10 ng/ml, score de Gleason ≤ 6; intermédiaire : stade T2b, SG 7, APS > 10 et ≤ 20 ng/ml; élevé : stade T2c, APS > 20 ng/ml et SG ≥ 8.

## 3.4 SURVEILLANCE ACTIVE

Puisque l'évolution du cancer de la prostate de stade précoce peut s'étendre sur une période d'au-delà de 15 ans, les résultats actuels sont considérés comme immatures. En effet, les temps de suivi médian se situent entre 1,6 à 7,4 ans. Les critères d'inclusion variaient selon les études. La plupart d'entre elles ont inclus une proportion de patients présentant un risque intermédiaire [254, 258-265] selon les critères de D'Amico [267]. Les programmes de surveillance active prévoyaient généralement les mêmes examens, mais à des fréquences variables. Un traitement était recommandé sur la base de signes de progression de la maladie selon des critères reliés à l'APS, à l'histologie et au volume/stade de la tumeur.

Les résultats actuels montrent que très peu de patients sont décédés du cancer de la prostate, et ce, sans égard aux critères d'inclusion ou à la stratégie de surveillance active choisie. Les décès enregistrés dans les études dont le temps de suivi était plus long ont été associés en très grande majorité à une cause autre que le cancer de la prostate. À cet égard, Klotz et coll. ont démontré que, par rapport au risque de mortalité par cancer de la prostate, le risque de mourir (HR) d'une autre cause était de 9,2 (IC 95 % : 5,4-15,6) [265]. Les taux de survie sans traitement à 5 ans ont varié entre 59 % et 85 %, à 10 ans entre 40 % et 63,5 % et le taux a été de 55 % à 15 ans. Lorsque rapportés, les taux de progression au moment des analyses ont varié entre 15 % et 30,6 %. Dans l'étude PRIAS, 9 % des patients ayant reçu un traitement différé l'ont reçu par choix, justifié par l'anxiété et non par la progression de la maladie [253]. Une analyse de sous-groupes de Bul et coll. (2012) a montré qu'à 10 ans le taux de survie sans traitement des patients avec un risque

intermédiaire (APS 10-20 ng/ml, score de Gleason 7 et 3 cylindres avec cancer) était significativement moindre que celui des patients avec un risque faible (stade T1c-2, APS  $\leq$  10 ng/ml, D-APS  $<$  0,2 ng/ml/ml, score de Gleason  $\leq$  6,  $\leq$  2 cylindres avec cancer) (30,3 % contre 49,7 %,  $p = 0,005$ ) [262]. Toutefois, dans l'étude de Cooperberg et coll., les taux de patients ayant reçu un traitement différé (35 % contre 30 %,  $p = 0,88$ ) ou ayant vu leur maladie progresser (39 % contre 46 %,  $p = 0,22$ ) n'ont pas été différents dans le groupe à risque intermédiaire et le groupe à faible risque [264]. Dans l'étude de Klotz et coll., en prenant en considération les patients ayant reçu un traitement curatif et pour qui les données de dosage de l'APS étaient disponibles (25 %), les taux de survie sans progression biochimique à 5 ans et 10 ans, calculés à partir du moment de la thérapie active, ont été de 77 % et 60 % [265].

### Protocole de surveillance active

La surveillance active devrait être envisagée pour les patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque, selon les critères de D'Amico. En plus de ces critères, dans les protocoles de surveillance active à l'étude, le nombre de cylindres positifs doit aussi parfois être limité à deux et le degré d'envahissement de tous les cylindres à 50 %. Pour le suivi des patients, un dosage de l'APS et un toucher rectal devraient être faits aux 3 à 6 mois et une seconde biopsie devrait être effectuée à 12 mois. Les biopsies devraient être répétées aux 1 à 3 ans, selon les résultats obtenus aux suivis précédents, et en particulier les derniers résultats histologiques. Un traitement actif devrait être offert

## 3.4 SURVEILLANCE ACTIVE

en présence de signes de progression histologique, soit une progression du score de Gleason (> 6), la présence de grade de Gleason 4 ou 5 ou l'augmentation du nombre de cylindres positifs (> 2). Un traitement actif peut être envisagé en présence d'une vitesse de l'APS supérieure à 0,75-1 ng/ml/an, d'un temps de doublement de l'APS < 3 ans ou d'une augmentation de l'APS jugée significative.

Les données actuelles étant encore immatures, il n'est pas possible pour le moment d'identifier le meilleur protocole de surveillance active. Afin de mettre en perspective les différentes stratégies de suivi, il serait aussi impératif de connaître la proportion de patients qui ont manqué l'occasion de recevoir un traitement curatif au moment où la progression a été constatée; ces données sont manquantes pour le moment.

Il est généralement admis que la surveillance active devrait être envisagée pour les patients atteints d'une maladie à faible risque selon les critères de D'Amico, soit de stade T1c-2a, APS ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6. La surveillance active pour des patients présentant des caractéristiques d'une maladie à risque intermédiaire, en particulier de stade T2b ou T2c, APS ≤ 15 ng/ml ou score de Gleason ≤ 7, est plus controversée. Dans les deux plus grandes études, la sélection des patients est faite sur la base du nombre de cylindres positifs, soit 1-2 cylindres [253-255] et du degré d'envahissement des cylindres, soit ≤ 50 % [254, 255].

La plupart des protocoles de suivi de surveillance active décrits font un dosage de l'APS aux 3-6 mois, du moins au cours des deux premières

années [253, 255, 256, 258-261]. Les critères relatifs à l'APS pour cesser la surveillance active et offrir un traitement actif sont le plus souvent basés sur la cinétique de l'APS (temps de doublement, vitesse) [253, 256, 257, 259, 260]. Bien que l'examen par toucher rectal fasse partie du protocole de surveillance active de cinq études prospectives sur six [255, 257-260], seulement deux d'entre elles utilisent le critère de la taille ou du stade de la tumeur pour la cessation de la surveillance active [258]. Dans l'étude de Klotz et coll., le toucher rectal n'est pas un examen inscrit au protocole de suivi, mais le critère « masse palpable » figure tout de même parmi les critères de cessation de la surveillance active [256]. Dans l'étude PRIAS, le protocole ne prévoit pas d'examen par toucher rectal [253]. La fréquence du toucher rectal est aux 3 à 6 mois lorsque prévu au protocole [255, 257-260]. Des biopsies sont communément répétées après un an [253, 256, 258, 259]. La fréquence est variable par la suite, allant de la biopsie annuelle jusqu'aux 3-4 ans [253, 254, 256, 258, 261, 264], mais celle-ci peut être modulée en fonction de caractéristiques défavorables comme un temps de doublement de l'APS se rapprochant de 3 ans (3-10 ans) [253, 256]. Les critères histologiques de cessation de la surveillance active sont le plus souvent la progression du score de Gleason, l'augmentation du nombre de cylindres atteints et le degré d'envahissement cancéreux des cylindres atteints. Aucun examen d'imagerie n'est prévu au protocole des études, à l'exception de l'étude de Choo et coll. qui prescrivait des scintigraphies osseuses périodiquement [260].

De façon générale, la pratique québécoise en ce qui a trait aux examens de suivi en cas de surveillance active est similaire aux façons de faire les plus communes des études prospectives en cours (tableau ci-dessous). Un dosage de l'APS et un examen par toucher rectal sont généralement effectués aux 3 à 6 mois. En ce qui a trait aux biopsies, bien qu'il n'y ait pas de procédure bien établie, on considère qu'il est important de refaire une biopsie à 12 mois. Par la suite, la fréquence peut être modulée en fonction des résultats histologiques, par exemple une répétition après 3 ans en l'absence de cylindre positif, et à 1 an en présence de tissus cancéreux. Certains cliniciens font un suivi par biopsie plus fréquent chez les patients jeunes. L'imagerie ne fait généralement pas partie du programme de surveillance active, bien qu'on reconnaisse un certain intérêt à l'IRM multiparamétrique, approche encore en cours de développement pour le moment. Les critères pour recommander une thérapie curative sont la progression significative de l'APS, l'atteinte d'un plus grand nombre de cylindres ou un envahissement plus important des cylindres positifs et un grade de Gleason de 4 ou 5, ce dernier critère étant considéré comme le plus important. Si le nombre de prélèvements est insuffisant (< 12) ou qu'une discordance est constatée entre les résultats de la biopsie et ceux de l'examen par toucher rectal, la biopsie est généralement reprise.

**Recommandations de certains organismes/groupes et du consensus GEOQ sur l'indication de la surveillance active**

Agence/groupe	Recommandation
EAU 2014 [252]	<ul style="list-style-type: none"> <li>La surveillance active est une option pour les patients présentant une espérance de vie de plus de 10 ans et dont la maladie est à plus faible risque, définie par les critères cT1-2, APS <math>\leq</math> 10 ng/ml, score de Gleason <math>\leq</math> 6, <math>\leq</math> 2 cylindres positifs et envahissement <math>\leq</math> 50 % de tout cylindre positif.</li> <li>Les examens de suivi doivent inclure le toucher rectal, le dosage de l'APS et des biopsies répétées; ne se prononce pas sur leur fréquence.</li> </ul>
NICE 2014 [268]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offrir la surveillance active aux patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à faible risque pour qui la prostatectomie radicale ou la radiothérapie radicale est appropriée.</li> <li>Aussi une option pour les patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire qui ne souhaitent pas avoir de traitement radical dans l'immédiat.</li> </ul>
NCCN V2.2014 [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Que patients et médecins considèrent l'option de la surveillance active en prenant en considération le risque de progression du cancer, l'âge du patient et son état de santé général.</li> <li>Le suivi devrait être plus rigoureux chez les hommes plus jeunes que chez les plus âgés.</li> <li>Le temps de doublement de l'APS n'est pas considéré comme un critère de progression fiable chez les patients candidats à une thérapie curative.</li> </ul>
Sim et coll. 2013 Groupe de Singapour [269]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les critères de sélection des patients à qui la surveillance active devrait être offerte sont les suivants : <math>\leq</math> T2a, score de Gleason <math>\leq</math> 6 (pas de grade 4 ou 5), <math>&lt;</math> 3 cylindres positifs, envahissement <math>\leq</math> 50 % des cylindres et densité de l'APS <math>&lt;</math> 0,15 ng/ml/ml.</li> </ul>
Consensus GEOQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>La surveillance active devrait être envisagée pour les patients atteints d'une maladie à faible risque, selon les critères de D'Amico (stade T1c-2a, APS <math>\leq</math> 10 ng/ml et score de Gleason <math>\leq</math> 6), et présentant <math>\leq</math> 2 cylindres positifs et <math>\leq</math> 50 % d'envahissement de tout cylindre.</li> </ul>



**Recommandations de certains organismes/groupes et du consensus GEOQ concernant le programme de surveillance active**

Agence/groupe	Fréquence dosage APS	Fréquence TR	Première répétition de la biopsie	Fréquence des biopsies subséquentes
NCCN 2014.V2 [1]	6 mois	12 mois	< 6 mois si initialement < 10 cylindres ou discordance entre examens	12 mois
NICE 2014 [268]	0-1 an : 3-4 mois (surveiller la cinétique)	0-1 an : 6-12 mois	12 mois	Pas systématique, si justifié cliniquement
	1-4 ans : 3-6 mois (surveiller la cinétique)	1-4 ans : 6-12 mois		
	4 ans et + : 6 mois (surveiller la cinétique)	4 ans et + : 12 mois		
Sim et coll. 2013 Groupe de Singapour [269]	0-2 ans : 3-6 mois	0-2 ans : 12 mois	12-18 mois	Intervalle peut être → si pas caractéristique défavorable
	2 ans et + : intervalle peut être ↑ si pas caractéristique défavorable	2 ans et + : intervalle peut être ↑ si pas caractéristique défavorable		
Consensus GEOQ	3-6 mois	3-6 mois	12 mois	1-3 ans selon dernière histologie

↑ : augmentation; APS : antigène prostatique spécifique; TR : examen par toucher rectal.

### **FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION DE LA MALADIE OU DE TRAITEMENT ACTIF DIFFÉRÉ**

Plusieurs caractéristiques de base des patients qui adhèrent à un programme de surveillance active ont été associées à la progression ou à un traitement actif différé, notamment la densité de l'APS, le risque (intermédiaire contre très faible) et le stade T (T2a contre T1). La densité de l'APS semble être le facteur prédictif le plus robuste jusqu'à maintenant.

Bien que le cancer de la plupart des patients atteints d'une maladie à faible risque ne progresse pas avant leur décès d'une autre cause, une progression est tout de même observée chez une proportion non négligeable de patients. En effet, la probabilité de recevoir un traitement actif 5 ans après le diagnostic se situe entre 15 % à 41 % chez les patients sous surveillance active (la plupart à risque faible) [254, 256, 258, 259, 261]. L'identification de facteurs prédictifs d'une progression est nécessaire afin d'adapter le protocole de suivi à chaque patient. Certaines études ont évalué l'association entre les caractéristiques de base des patients et la recommandation d'un traitement actif différé ou la progression. Les résultats des analyses d'association sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Caractéristiques de base prédictives indépendantes de la recommandation d'un traitement actif différé ou d'une progression**

Caractéristique de base associée	Risque	Valeur p	Remarque	Référence
D-APS	HR = 5,2 (IC 95 % : 2,2-12,2)	n.d.	D-APS ≥ 0,15 vs < 0,15 ng/ml/ml	[259]
	HR = 2,1 (IC 95 % : 1,68-2,70)	p < 0,001	Par incrément de 0,10 unité	[253]
	RR = 1,109 (IC 95 % : 1,011-1,217)	p = 0,029	Par incrément de 0,01 unité	[255]
	HR = 1,06 (IC 95 % : 1,04-1,09)	p < 0,001	---	[270] <sup>1</sup>
Risque <sup>2</sup>	HR = 3,7 (IC 95 % : 1,6-8,4)	p = 0,002	Intermédiaire vs très faible	[261]
Stade T	HR = 2,68 (IC 95 % : 1,32-5,23)	p = 0,006	T2a vs T1	[257]
Nombre de cylindres cancer +	HR = 1,7 (IC 95 % : 1,43-2,04)	p < 0,001	2 vs 1 cylindre	[253]
V-APS	RR = 1,274 (IC 95 % : 1,037-1,565)	p = 0,021	---	[255]
Âge	HR = 1,05 (IC 95 % : 1,01-1,08)	p = 0,009	---	[270] <sup>1</sup>
	RR = 1,078 (IC 95 % : 1,022-1,137)	p = 0,006	---	[255]
Nombre total de cylindres prélevés	HR = 0,95 (IC 95 % : 0,91-0,98)	p = 0,002	---	[253]
Ratio APS libre/APS total	HR = 0,88 (IC 95 % : 0,84-0,93)	p < 0,001	---	[257]

APS : antigène prostatique spécifique; D-APS : densité de l'APS; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; OR : odds ratio (rapport de cotes); RR : risque relatif; TD-APS : temps de doublement de l'APS; V-APS : vélocité de l'APS.

1. La moitié des patients de la cohorte ont été traités avec le dutastéride.

2. Très faible : stade T1c, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 6, D-APS < 0,15 ng/ml; < 3 cylindres avec cancer et ≤ 50 % de cancer dans chaque cylindre; faible : T1, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 6, APS < 10 ng/ml et ne répondant pas aux critères du risque très faible; intermédiaire : stade T1-2, pas N1, pas M1, score de Gleason ≤ 7, APS < 20 ng/ml et ne répondant pas aux critères de risque très faible et faible; élevé : T1-4, pas N1, pas M1, score de Gleason ≥ 8, APS < 100 ng/ml et ne répondant pas aux critères des autres catégories de risque.

Le facteur prédictif indépendant le plus robuste de la recommandation d'un traitement actif ou de la progression est la densité de l'APS, qui a été associée de façon significative dans trois études sur quatre [253, 255, 257, 259]. L'âge a été significativement associé au traitement actif ou à la progression dans deux études, mais l'ampleur de son effet a été modeste [255, 270]. Le nombre de cylindres positifs à la biopsie s'est avéré significativement associé dans une seule étude sur les trois répertoriées qui ont testé son effet [253, 255, 257]. L'association entre le risque de progression ou de traitement différé et le score de Gleason, le risque, la vélocité de l'APS, le nombre total de cylindres prélevés ou le ratio APS libre/APS total n'a été testée que dans une ou deux études, selon le paramètre. La concentration sérique de base de l'APS a été testée dans quelques études, mais son association n'a été significative dans aucune analyse multivariée [253, 255, 257].

#### **ANXIÉTÉ ET DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS QUI ADHÈRENT À UN PROGRAMME DE SURVEILLANCE ACTIVE**

La surveillance active n'apparaît pas comme une option générant plus de détresse psychologique que les autres options, mais la détresse psychologique est pourtant bien réelle chez certains patients, comme en témoignent les données de l'étude PRIAS selon lesquelles environ 2 % des patients ont demandé à ce que la surveillance active soit cessée et qu'un traitement actif leur soit offert, pour cause d'anxiété. Dans une étude mesurant cette détresse psychologique, plus de 35 % ont rapporté

des valeurs au-dessus des seuils cliniques de détresse pour au moins un des quatre paramètres mesurés. Certains facteurs sont associés à plus de détresse psychologique, notamment la personnalité névrotique telle que définie par Eysenck (questionnaire de personnalité de Eysenck).

Les patients participant à un programme de surveillance active peuvent ressentir de l'anxiété et de la détresse psychologique occasionnées par le fait de vivre avec un cancer contre lequel aucun traitement actif n'est entrepris. Dans l'étude PRIAS, l'anxiété (et non la progression du cancer) a été la cause de la cessation de la surveillance active pour environ 9 % du nombre total des patients qui ont cessé le programme [253]. Cela représente près de 2 % des patients de la cohorte entière.

Une étude sur l'anxiété et la détresse psychologique a été menée par van den Bergh et coll. chez 150 patients des Pays-Bas participant à l'étude PRIAS et ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate à faible risque au cours des six mois précédents [253, 271]. Les quatre principaux paramètres mesurés dans l'étude étaient le conflit décisionnel, la dépression, l'anxiété générale et l'anxiété reliée spécifiquement au cancer de la prostate. La santé générale, le type de personnalité, la perception du rôle décisionnel du clinicien et la connaissance du cancer de la prostate ont aussi été évalués afin de mieux comprendre les facteurs associés à la détresse psychologique. Parmi les patients, 86 % ont répondu aux questionnaires. Des valeurs en dessous des seuils de signification clinique de détresse (établis précédemment pour chaque outil de mesure) ont été rapportées

chez 81 % de ces patients en ce qui a trait au conflit décisionnel, chez 92 % pour le score de dépression, chez 83 % pour le score d'anxiété générale et chez 93 % pour le score d'anxiété spécifique au cancer de la prostate. Une proportion de 64,3 % des patients ont rapporté des valeurs sous les seuils de signification clinique pour tous les paramètres. Les auteurs ont fait valoir que les scores globaux ont été comparables ou inférieurs (plus favorables) à ceux présentés dans d'autres études pour des cohortes de patients plus ou moins semblables [272-274]. Le tableau ci-dessous présente les facteurs prédictifs indépendants associés aux quatre paramètres principaux de détresse psychologique.

#### Facteurs prédictifs indépendants de détresse psychologique

Paramètre de détresse psychologique	Facteur associé	Valeur b	Valeur p
Conflit décisionnel	Perception d'un plus grand rôle du clinicien dans la décision	0,199	p = 0,025
Dépression	Santé générale (moins bonne)	-0,293	p < 0,001
	Personnalité névrotique <sup>1</sup>	0,462	p < 0,001
Anxiété générale	Personnalité névrotique <sup>1</sup>	0,418	p < 0,001
Anxiété spécifique au cancer de la prostate	Personnalité névrotique <sup>1</sup>	0,459	p < 0,001
	Niveau plus élevé de l'APS	0,197	p = 0,013

Valeur b : quantification de l'association ajustée selon les autres variables du modèle.

1. Fait référence à l'axe névrosisme (instabilité émotionnelle)/stabilité de Eysenck. La personne névrotique peut être définie comme un sujet ayant une hyperactivité émotionnelle, hypersensible, prédisposé aux troubles anxieux en réponse au stress.

### **UTILITÉ DU TEST URINAIRE PCA3 POUR LES PATIENTS SOUS SURVEILLANCE ACTIVE**

Pour les patients sous surveillance active, les données actuelles suggèrent que le test urinaire PCA3 (score PCA3) à lui seul ne permet pas d'identifier efficacement les patients dont la maladie est en progression.

Contrairement au contexte du dépistage, en surveillance active, tous les hommes ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate et sont suivis afin qu'on puisse intervenir rapidement en cas de progression. Dans cette situation, l'objectif d'un test comme PCA3 est de discriminer les patients selon leur risque de progression, et ainsi de déterminer la nécessité de faire une biopsie. Une seule étude a spécifiquement précisément évalué la performance du score PCA3 pour prédire le risque de progression de la maladie dans une cohorte de surveillance active, celle du Johns Hopkins [275]. Cette étude a été réalisée à partir de 294 patients atteints d'un cancer de la prostate à très faible risque, selon les critères d'Epstein (stade T1c, densité de l'APS < 0,15 ng/ml/ml, score de Gleason  $\leq 6$ ,  $\leq 2$  cylindres positifs et  $\leq 50$  % d'envahissement de tout cylindre [276]), qui prenaient part à une étude prospective sur la surveillance active [254]. Dans cette étude, une biopsie annuelle était prévue et les résultats ont servi de référence à l'étude. Trente-huit (38) patients (12,9 %) ont vu leur maladie progresser. Le score PCA3 moyen n'a pas été significativement plus élevé chez les patients dont la maladie a progressé que chez ceux chez qui elle n'a pas progressé (60 contre 50,8,  $p = 0,131$ ). De même, chez les patients dont la maladie a progressé, le score PCA3 moyen n'a pas été significativement plus élevé chez les patients

dont la tumeur était de score de Gleason  $\geq 7$  que chez ceux dont la tumeur était de score de Gleason < 7 (72 contre 51,2,  $p = 0,174$ ). En utilisant un seuil de score PCA3 de 25 ou de 35 pour la prédiction d'une progression, les valeurs prédictives positives et négatives ont toutes été inférieures à 20 %. Une analyse *receiver operating characteristics* (ROC) a montré que le score PCA3 seul ne permet pas d'identifier les patients dont la maladie progresse (surface sous la courbe = 0,589). Il est à noter que, compte tenu du faible nombre de patients chez qui la maladie a progressé, la puissance des analyses de cette étude était limitée. Des études recrutant plus de patients sont requises.

Bien que plusieurs études aient montré que le score PCA3 est significativement associé à des caractéristiques histopathologiques favorables ou défavorables, la validité diagnostique du test PCA3 pour l'identification des patients présentant une tumeur avec de telles caractéristiques n'est pas encore bien démontrée [25, 27, 277-280].

Au Québec, la plupart des experts consultés n'utilisent pas le test PCA3, principalement en raison de son coût. Sa valeur est toutefois reconnue par une majorité d'entre eux, puisque les deux tiers l'utiliseraient s'il n'engendrait aucun coût.

### **UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE LA 5-ALPHA RÉDUCTASE CHEZ LES PATIENTS SOUS SURVEILLANCE ACTIVE**

Dans un contexte de surveillance active, les données actuelles suggèrent que la prise de dutastéride est associée à une réduction du risque de

## 3.4 SURVEILLANCE ACTIVE

progression et que le risque de progression vers une maladie de grade élevé n'est pas augmenté. Quant à l'effet du finastéride, aucune étude randomisée n'a été publiée sur le sujet. Il y a un consensus au Québec selon lequel il faut être très prudent lorsque de tels médicaments sont utilisés pendant une surveillance active. En raison du risque potentiellement accru d'une évolution vers une maladie de grade élevé, les experts sont d'avis que toute augmentation de l'APS doit être considérée comme une progression potentielle de la maladie et qu'elle doit être investiguée comme telle.

Les implications des études PCPT et REDUCE (voir section [Dépistage](#)) en ce qui a trait à l'utilisation d'inhibiteurs de 5-alpha-réductase dans une stratégie de surveillance active ne sont pas claires. En effet, durant la surveillance active, un cancer a déjà été diagnostiqué et les suivis, notamment par biopsie, sont généralement effectués de façon plus rapprochée par rapport aux devis de ces études. Une seule étude randomisée a comparé l'utilisation d'un inhibiteur de 5-alpha-réductase (le dutastéride) à un placebo pendant la surveillance active, soit l'étude *Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management* (REDEEM) [281]. Dans cette étude, 302 patients atteints d'un cancer de la prostate à faible risque (stade T1-2a, APS  $\leq$  11 ng/ml, score de Gleason  $\leq$  6,  $\leq$  3 cylindres cancer + et  $<$  50 % d'envahissement des cylindres) dont l'espérance de vie était d'au moins 5 ans ont été inclus. Une nouvelle biopsie était effectuée à 18 mois et à 3 ans. À 3 ans, une proportion moindre de patients du groupe dutastéride avaient vu leur maladie progresser comparativement au groupe placebo (38 % contre

48 %; HR = 0,62 [IC 95 % : 0,43-0,89],  $p = 0,009$ ). La proportion de patients dont la maladie avait progressé à un score de Gleason 7 ou 8 n'a pas été différente entre les groupes dutastéride et placebo (14 % contre 16 %).

Pour les patients asymptomatiques sous surveillance active, les experts du Québec consultés sont très partagés quant à l'utilisation des inhibiteurs de 5-alpha-réductase. Il y a toutefois consensus quant à la prudence dont il faut faire preuve en ce qui a trait au risque de progression vers un cancer de grade élevé. Par conséquent, toute augmentation de l'APS, aussi minime soit-elle, doit être considérée comme une progression potentielle et investiguée comme telle.

Les guides et consensus pour la pratique clinique consultés n'ont pas formulé de recommandation concernant l'utilisation des inhibiteurs de 5-alpha-réductase lors d'une surveillance active.

### INDICATION DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE

La PR consiste en l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. Elle est l'une des options de traitement indiquées pour les patients atteints d'une maladie à risque faible ou intermédiaire. Pour les patients atteints d'une maladie à risque élevé, la PR fait aussi partie des options à envisager, mais seulement pour des cas bien sélectionnés. En effet, le pronostic des patients atteints d'une maladie à risque élevé n'est pas homogène et il varie beaucoup selon le profil clinique. Le stade T4 est une contre-indication absolue à la PR. Les autres critères de sélection ne sont pas bien définis. Chez les patients à risque élevé, il faut qu'à la lumière de l'évaluation préopératoire la probabilité de résection complète (R0) de la tumeur soit jugée comme étant élevée (< 25 % de marge positive devrait être visé pour les maladies de stade pT2 selon le Cancer Care Ontario [CCO]). Le taux d'incidence de marges chirurgicales positives augmente en fonction des facteurs de risque; la concentration de l'APS et le score de Gleason de la biopsie ne devraient pas être considérés comme moins informatifs que le stade clinique pour l'évaluation de la résécabilité. La présence non équivoque de métastases à distance ou d'une atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie est généralement une contre-indication à la chirurgie. L'estimation du risque de récurrence biochimique, de mortalité et d'une atteinte ganglionnaire, faite à l'aide des facteurs de risque bien établis, est importante pour évaluer si la PR est le traitement le plus approprié. Les facteurs pronostiques cliniques prédictifs d'une récurrence biochimique et de la mortalité par cancer de la prostate après la chirurgie les mieux établis

sont le stade, la concentration sérique de l'APS, le score de Gleason de la biopsie et les groupes de risque de D'Amico. Quelques nomogrammes ont été publiés et peuvent servir d'outils pronostiques. Lorsque la chirurgie est l'option choisie, la caractérisation histopathologique permet de décider si un traitement adjuvant est indiqué. Pour le traitement d'une maladie à risque élevé, le choix de l'approche doit prendre en considération qu'il y a une forte probabilité qu'une radiothérapie adjuvante soit requise si on traite initialement par PR. Le patient candidat à la chirurgie devrait rencontrer un radio-oncologue avant d'entreprendre un traitement; il doit pouvoir bénéficier d'une information objective et éclairée à propos de toutes les options de traitement afin de faire partie intégrante du processus de décision.

#### Sous-sections de cette partie :

- [Risque de marges chirurgicales positives en fonction des paramètres cliniques](#)
- [Risque de récurrence biochimique et de mortalité par cancer de la prostate](#)
- [Nomogrammes et tableaux prédictifs](#)
- [Relation entre les profils clinique et pathologique](#)
- [Recommandations de certains organismes sur l'indication de la PR](#)
- [Morbidités associées à la PR](#)



### Risque de marges chirurgicales positives en fonction des paramètres cliniques

L'estimation de la probabilité de réaliser une résection complète (R0) est l'un des aspects les plus importants pour déterminer si la PR est un traitement approprié. Le tableau suivant présente des données sur les marges positives après stratification selon certains paramètres cliniques. Ces données démontrent que le risque de marges positives augmente graduellement en fonction du stade clinique, de la concentration de l'APS et du score de Gleason, et qu'une augmentation particulièrement importante est observée au stade cT3, aux concentrations de l'APS  $\geq 20$  ng/ml et aux scores de Gleason  $\geq 4 + 3$ . Ces résultats indiquent que, **bien que le stade clinique T soit, par définition, un paramètre important pour déterminer la résécabilité, la concentration de l'APS et le score de Gleason de la biopsie sont aussi des facteurs déterminants pour prédire la probabilité d'obtenir des marges positives.** À cet égard, des analyses multivariées de Hull et coll. ont démontré que la concentration de l'APS et le score de Gleason de la biopsie étaient significativement associés à l'incidence de marges positives ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,026$  respectivement), alors que l'association avec le stade clinique n'était pas significative (résultat non disponible) [282].

Dans un guide de CCO sur l'optimisation des performances en chirurgie et en pathologie lors d'une prostatectomie radicale, on rapporte que le taux de marges positives obtenu en Ontario se situait entre 0 % et 53 % pour les maladies de stade pT2 en 2008 [283]. Selon les consultations rapportées

dans ce guide, la plupart des urologues et des pathologistes considèrent que l'incidence de marges positives pour les maladies de stade pT2 devrait idéalement être de moins de 20 %. Le consensus a fixé un objectif de  $< 25$  %.

Peu de données sont disponibles sur les résultats oncologiques associés à la présence de marges positives. Xylinas et coll. ont rapporté une augmentation significative du risque de récurrence biochimique chez les patients après une chirurgie avec marges positives (HR = 2,70 [IC 95 % : 1,42-5,12]) [284]. Dans la cohorte de Bianco et coll., les taux de survie sans récurrence biochimique à 5, 10 et 15 ans ont été de 86 %, 82 % et 81 % pour les patients avec marges négatives et de 51 %, 42 % et 42 % chez les patients avec marges positives [285]. La présence de marges positives a été identifiée comme facteur prédictif de l'occurrence de métastases à distance [282]. Les études répertoriées ne rapportaient pas de résultat relatif à la survie.

**Taux de marges chirurgicales positives en fonction de caractéristiques cliniques**

Critère de stratification	Taux de marges positives	Références
cT1a-T2a	11,3 %	[282]
cT2b	14,5 %	[282]
cT2c	17,2 %	[282]
cT3	26-61 %	[284, 286, 287]
APS < 10	8 %	[282]
APS ≥ 10 et < 20	19,5 %	[282]
APS ≥ 20	23-46 %	[282, 286, 287]
SG 2-6	11-29 %	[282, 288]
SG 3 + 4	36 %	[288]
SG 7	14 %	[282]
SG ≥ 4 + 3	45 %	[288]
SG ≥ 8	30-39 %	[282, 286, 287]

APS : antigène prostatique spécifique; SG : score de Gleason.

### **Risque de récurrence biochimique et de mortalité par cancer de la prostate**

Le risque de récurrence biochimique et de mortalité est un facteur qu'il est important de considérer pour déterminer si la chirurgie est le traitement le plus approprié. Plusieurs études rétrospectives ont identifié des facteurs cliniques prédictifs d'une récurrence biochimique après la PR (tableau ci-dessous). Il est à noter que, dans les études répertoriées pour cette section, le seuil de l'APS le plus communément utilisé pour définir la récurrence biochimique était de 0,2 ng/ml et que des valeurs égales ou supérieures à ce seuil devaient, dans la plupart des études, être observées plus d'une fois [185, 285, 287-295]. Toutes ces études ont inclus des patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant ou adjuvant, à l'exception de deux d'entre elles (traitement néoadjuvant : 12,6 % des patients [296]; traitement adjuvant : en de « rares » occasions [297]). L'ampleur de l'effet des facteurs étudiés a été très variable d'une étude à l'autre. Le score de Gleason de la biopsie  $\geq 8$  et le groupe de risque élevé de D'Amico sont les facteurs qui ont eu l'effet pronostique le plus important. Le pourcentage de cylindres positifs a aussi été un facteur prédictif indépendamment statistiquement significatif, mais son effet a été d'une ampleur très faible (HR = 1,008-1,011 et OR = 1,006; non rapporté dans le tableau) [185, 290, 298].

**Facteurs prédictifs indépendants de récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale**

Facteur	Risque	Valeur p	Remarque	Référence
Stade clinique T	HR = 4,3 (IC 95 % : 3,4-5,7)	n.d.	cT3 vs < cT3	[287]
	HR = 2,28 (IC 95 % : 1,197-4,345)	0,012	cT3a vs T1c	[298]
	RR = 1,99	0,002	cT3 vs cT1c	[299]
	RR = 1,48	< 0,001	cT2b-c vs cT1c	[299]
	HR = 1,27 (IC 95 % : 1,15-1,39)	n.d.	n.d.	[292]
APS préopératoire	HR = 3,8 (IC 95 % : 3,2-4,7)	n.d.	≥ 20 vs < 20 ng/ml	[287]
	HR = 2,80 (IC 95 % : 2,18-3,61)	< 0,001	n.d.	[298]
	HR = 1,77 (IC 95 % : 1,55-2,03)	n.d.	n.d.	[292]
	HR = 1,39 (IC 95 % : 1,01-1,91)	0,047	> 10 vs < 10 ng/ml	[297]
	RR = 1,04	< 0,001	n.d.	[299]
	OR = 1,01 (IC 95 % : 1,003-1,016)	0,002	n.d.	[290]
	HR = 1,01 (IC 95 % : 1,003-1,02)	0,008	n.d.	[296]
HR = 1,019 (IC 95 % : 1,014-1,025)	< 0,0001	n.d.	[185]	

**Facteurs prédictifs indépendants de récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale (suite)**

Facteur	Risque	Valeur p	Remarque	Référence
Score de Gleason biopsie	HR = 7,908 (IC 95 % : 4,376-14,249)	0,001	SG 10 vs 6	[298]
	RR = 5,26	< 0,001	SG ≥ 8 vs ≤ 6	[299]
	HR = 4,908 (IC 95 % : 3,599-6,693)	0,001	SG 9 vs 6	[298]
	HR = 4,633 (IC 95 % : 3,568-6,016)	0,001	SG 8 vs 6	[298]
	HR = 4,3 (IC 95 % : 3,5-5,3)	n.d.	SG ≥ 8 vs < 8	[287]
	HR = 3,066 (IC 95 % : 2,347-4,007)	0,001	SG 4 + 3 vs 6	[298]
	HR = 2,77 (IC 95 % : 2,21-3,47)	< 0,001	SG 4 + 3 vs ≤ 6	[288]
	RR = 2,64	< 0,001	SG 7 vs ≤ 6	[299]
	HR = 1,824 (IC 95 % : 1,402-2,375)	0,001	SG 3 + 4 vs 6	[298]
	HR = 1,52 (IC 95 % : 1,19-1,95)	0,001	SG 3 + 4 vs ≤ 6	[288]
	OR = 1,387 (IC 95 % : 1,249-1,541)	0,0001	n.d.	[290]
	HR = 1,348 (IC 95 % : 1,232-1,476)	< 0,0001	n.d.	[185]
Groupes de risque de D'Amico	RR = 9,6 (IC 95 % : 6,6-13,9) (étude) RR = 6,3 (IC 95 % : 4,3-9,4) (validation)	< 0,0001	Élevé vs faible	[289]
	RR = 3,8 (IC 95 % : 2,6-5,7) (étude) RR = 3,3 (IC 95 % : 2,3-4,8) (validation)	< 0,0001	Intermédiaire vs faible	[289]
	HR = 3,3 (IC 95 % : 2,8-3,8)	n.d.	Élevé vs faible + intermédiaire	[287]
	HR = 2,32	≤ 0,0001	Élevé vs faible	[291]
	HR = 1,87	≤ 0,0001	Intermédiaire vs faible	[291]

→ : augmentation; APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance; HR : hazard ratio; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; RR : risque relatif; SG : score de Gleason; vs : versus.

Une seule étude rétrospective ayant identifié des facteurs prédictifs cliniques concernant le risque de mortalité par cancer de la prostate a été recensée (tableau ci-dessous) [300]. Le stade clinique T3 et le groupe de risque élevé de D'Amico ont été les facteurs dont l'ampleur de l'effet a été la plus grande sur la mortalité. Aucune information n'a été fournie quant à l'utilisation d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant pour cette cohorte.

#### Facteurs de risque indépendants de mortalité par cancer de la prostate à la suite d'une prostatectomie radicale [300]

Facteur	Risque	Valeur p	Remarque
Stade clinique T	HR = 7,23 (IC 95 % : 3,92-13,35)	< 0,001	T3 vs T1
	HR = 2,24 (IC 95 % : 1,25-4,01)	0,006	T2c vs T1
APS préopératoire	HR = 1,35 (IC 95 % : 1,12-1,62)	< 0,001	Chaque doublement
Score de Gleason biopsie	HR = 2,73 (IC 95 % : 1,58-4,73)	< 0,001	SG ≥ 8 vs ≤ 6
	HR = 2,34 (IC 95 % : 1,25-4,39)	0,008	SG 4 + 3 vs ≤ 6
Groupes de risque de D'Amico	HR = 5,66 (IC 95 % : 2,71-11,84)	< 0,001	Élevé vs faible

APS : antigène prostatique spécifique; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; SG : score de Gleason; vs : versus.

Les tableaux qui suivent présentent des données postPR provenant d'études rétrospectives rapportées en fonction des facteurs de risque de récurrence biochimique et de mortalité par cancer de la prostate. Les patients inclus dans ces cohortes n'ont pas reçu d'autre traitement que la PR avant récurrence, sauf dans trois études où moins de 15 % des patients ont reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant [292, 294, 301].

La survie sans récurrence biochimique a connu une diminution plus marquée chez les patients atteints d'une maladie de stades  $\geq$  cT2b, de score de Gleason  $\geq$  7 ou présentant des concentrations sériques de l'APS  $>$  10 ng/ml. Ce sont les maladies de score de Gleason  $\geq$  8 et de concentration de l'APS  $>$  20 ng/ml qui ont été associées à de plus faibles valeurs de survie sans récurrence biochimique. Le risque de récurrence biochimique et de survie sans progression a augmenté de façon linéaire en fonction des groupes de risque de D'Amico (faible, intermédiaire et élevé). En ce qui a trait à la survie spécifique au cancer de la prostate, une diminution plus importante a été associée aux maladies de stades cliniques  $\geq$  T3, de concentration sérique de l'APS  $>$  20 ng/ml ou de score de Gleason de la biopsie  $\geq$  8.

**Résultats oncologiques après une prostatectomie radicale en fonction du stade clinique T**

Stade clinique	SSRB à 5 ans [282, 285-287, 292-294, 299]	SSRB à 10 ans [282, 285-287, 289, 292-294]	SSRB à 15 ans [285, 293, 294]	SSCP à 10 ans [293, 301]	SSCP à 15 ans [293, 301]
cT1a	100 %	100 %	100 %	n.d.	n.d.
cT1a-b	89 %	75-89 %	86 %	98 %	94 %
cT1b	90 %	85 %	75 %	n.d.	n.d.
cT1c	78-92 %	74-92 %	76-92 %	98 %	94 %
cT2a	72-89 %	57-87 %	66-87 %	97 %	93 %
cT2b	67-75 %	23-66 %	50-66 %	95 %	86 %
cT2b-c	53 %	59 %	nd	n.d.	n.d.
cT2c	70-71 %	57-63 %	56-57 %	93 %	88 %
cT3a	60-62 %	49 %	49 %	91 %	84 %
cT3	22-52 %	15-47 %	n.d.	85 %	62 %

*n.d.* : non disponible; SSCP : survie spécifique au cancer de la prostate; SSRB : survie sans récurrence biochimique; vs : versus.



**Résultats oncologiques après une prostatectomie radicale en fonction de la concentration sérique de l'APS préopératoire**

APS (ng/ml)	SSRB à 5 ans [285-287, 294, 295, 297, 299, 302]	SSRB à 10 ans [285-287, 292, 294, 295]	SSRB à 15 ans [285, 294, 295]	SSCP à 10 ans [294, 297, 301]	SSCP à 15 ans [295, 301]
< 2,6	74 %	91 %	n.d.	n.d.	n.d.
2,6-4	81 %	78 %	n.d.	n.d.	n.d.
< 4	91-94 %	89-92 %	67-90 %	98-99 %	96 %
4-10	79-89 %	74-84 %	75-80 %	97-100 %	91 %
< 10	80 %	n.d.	n.d.	99 %	n.d.
> 10	67 %	49 %	n.d.	95 %	n.d.
10-20	59-74 %	57-69 %	54-65 %	95-96 %	89 %
20-50	50 %	46 %	n.d.	90-96 %	78 %
> 20	37-60 %	25-48 %	25-48 % <sup>1</sup>	n.d.	n.d.

APS : antigène prostatique spécifique; n.d. : non disponible; SSCP : survie spécifique au cancer de la prostate; SSRB : survie sans récurrence biochimique.

**Résultats oncologiques après une prostatectomie radicale en fonction du score de Gleason de la biopsie**

Score de Gleason	SSRB à 5 ans [285-287, 299, 302-304]	SSRB à 10 ans [285-287, 303, 304]	SSRB à 15 ans [285]	SSCP à 10 ans [301]	SSCP à 15 ans [301]
≤ 6	83-88 %	84 %	83 %	98 %	94 %
7	51-70 %	64 %	59 %	95 %	83 %
≥ 8	16-53 %	24-47 %	n.d.	84 %	66 %

*n.d.* : non disponible; SSCP : survie spécifique au cancer de la prostate; SSRB : survie sans récurrence biochimique.

**Résultats oncologiques après une prostatectomie radicale en fonction du groupe de risque de D'Amico**

Groupe de risque	SSRB à 5 ans [185, 282, 286, 287, 299, 302]	SSRB à 10 ans [286, 287, 289]	SSP à 5 ans [291]
Faible risque	82-93 %	83 %	78 %
Risque intermédiaire	66-78 %	46 %	63 %
Risque élevé	38-68 %	29-59 %	60 %

SSP : survie sans progression définie comme étant une récurrence de l'antigène prostatique spécifique ou l'administration d'un second traitement contre le cancer de la prostate plus de 6 mois après la prostatectomie; SSRB : survie sans récurrence biochimique.

### Nomogrammes et tableaux prédictifs

Quelques nomogrammes et des tableaux prédictifs ont été élaborés afin de permettre de prédire le risque de récurrence de l'APS et de mortalité par

cancer de la prostate à partir de certains paramètres cliniques. Le tableau qui suit décrit succinctement quelques-uns d'entre eux.

### Nomogrammes et tableaux prédictifs préopératoires d'une récurrence biochimique ou de la survie spécifique au cancer de la prostate à la suite d'une PR

Référence	Critères d'inclusion des patients	Critère prédit	Facteurs du modèle	Validation
<b>Prédiction de la récurrence biochimique</b>				
<sup>1</sup> Kang et coll. 2014 [298]	Stade cT1-3a	Récurrence biochimique à 1, 2 et 5 ans	APS, stade clinique, SG et % des cylindres cancer +	Interne : indice-C = 0,792
<sup>2</sup> Egawa et coll. 2001 [305]	Pts traités par PR (stade cT1c-3)	Récurrence biochimique	APS, stade clinique et SG	Interne : Pearson chi-2 <i>goodness of fit</i> (n.d.)
D'Amico et coll. 1999 [306]	Stade cT1c-2	Récurrence biochimique à 2 ans	APS, stade clinique et SG	Interne : <i>bootstrap</i> (n.d.)
Kattan et coll. 1998 [307]	Stade cT1-3aNxM0	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans	APS, stade clinique et SG	Interne : <i>bootstrap</i> , AUC = 0,74 Externe : AUC = 0,79
<sup>3</sup> Stephenson et coll. 2009 [301]	Maladie localisée	Mortalité par cancer prostate à 10 et 15 ans	APS, stade clinique, grade Gleason primaire, grade Gleason secondaire	Externe : indice-C : 0,82
<b>Prédiction du confinement de la tumeur à la prostate</b>				
Briganti et coll. 2012 [308]	Maladie risque élevé <sup>4</sup>	Probabilité de maladie pT2-3aN0 et R0	Âge, stade clinique, APS, SG	Interne : <i>bootstrap</i> , AUC = 0,72

AUC : surface sous la courbe (area under the curve) de l'analyse receiver operating characteristics (courbe ROC); indice-C : indice de concordance; PR : prostatectomie radicale; pts : patients; SG : score de Gleason.

- Développé à partir d'une cohorte de patients coréens.
- Développé à partir d'une cohorte de patients japonais.
- Prédictions ajustées pour une PR effectuée en 2005.
- Maladie présentant au moins un des critères suivants : cT3, APS > 20 ng/ml ou score de Gleason 8-10.

### Relation entre les profils clinique et pathologique

Quelques études ont démontré que les taux de discordance entre le stade clinique et le stade pathologique sont parfois importants (tableaux ci-dessous), mettant ainsi en évidence un certain degré d'incertitude associé aux évaluations préopératoires. Pour les patients atteints d'une maladie présentant au moins une caractéristique à risque élevé, la probabilité d'un changement à la baisse a varié entre 11 % et 67 % selon la caractéristique examinée. C'est le changement du score de Gleason de la biopsie  $\geq 8$  en score de Gleason pathologique  $< 8$  qui a affiché le taux le plus important, soit de 35 % à 56 %. Il est toutefois à noter que le nombre de cylindres prélevés au moment de la biopsie durant les années de traitement des patients inclus dans la plupart de ces études n'était pas aussi élevé qu'il l'est aujourd'hui, ce qui suggère que ces taux pourraient vraisemblablement être plus bas maintenant. De façon plus globale, Walz et coll. ont démontré qu'en stratifiant les patients selon toutes les caractéristiques de risque élevé (stade clinique, concentration de l'APS ou score de Gleason de la biopsie), une pathologie favorable (tumeur confinée à la prostate, marges négatives, score de Gleason  $\leq 7$  et pN0) est obtenue chez environ 13 % à 22 % des patients. À partir des résultats d'une cohorte de patients venant en grande partie du Québec et présentant un score de Gleason de la biopsie  $\geq 8$ , Brimo et coll. ont obtenu un taux de profil pathologique favorable (score de Gleason de 7 et tumeur confinée à la prostate) similaire, soit de 22 % [309]. À l'aide d'une définition de pathologie favorable moins restrictive (score de Gleason  $< 8$  et pT3a), Pierorazio et coll.

ont démontré que 77,9 % des patients présentant une tumeur avec score de Gleason de la biopsie  $\geq 8$  avaient un profil pathologique favorable [310].

Des taux importants de changement à la hausse des principaux paramètres de base ont aussi été observés (deuxième tableau ci-dessous). Jusqu'à un tiers des patients présentant une tumeur non palpable (T1) au toucher rectal étaient en réalité atteints d'une tumeur avec envahissement extraprostatique. Les grosses tumeurs confinées à la prostate à l'examen clinique (T2b-c) étaient en fait de stade pT3 dans des proportions se situant autour de 50 %, et atteignant même 92 % dans l'étude d'Egawa et coll. [305].

À partir d'une cohorte contemporaine de patients (2000-2005), Makarov et coll. ont publié une version mise à jour du tableau prédictif de Partin qui permet de prédire certaines caractéristiques pathologiques d'après certaines caractéristiques préopératoires [147]. Il peut être utile de considérer un tel outil pour évaluer le degré d'incertitude des caractéristiques de l'évaluation préopératoire.

**Relation entre les profils clinique et pathologique : changements à la baisse**

Changement pathologique vs clinique	Proportion des patients	Référence
cT3 → patho. favorable <sup>1</sup>	13,7 %	[286]
cT3 → < pT3	21 %	[284]
cT3a → < pT3	23,5 %	[311]
cT3 → pT2	11,5 %	[308]
APS ≥ 20 ng/ml → patho. favorable <sup>1</sup>	21,6 %	[286]
bSG 9-10 → pSG < 8	45,3 %	[312]
	32 %	[309]
	31,1 %	[313]
	13,5 %	[314]
bSG 8 → pSG < 8	67 %	[312]
	54 %	[309]
	51,3 %	[313]
	47,7 %	[314]
bSG ≥ 8 → patho. favorable <sup>2</sup>	77,9 %	[310]
bSG ≥ 8 → patho. favorable <sup>3</sup>	22 %	[309]
bSG ≥ 8 → patho. favorable <sup>1</sup>	16,4 %	[286]

**Relation entre les profils clinique et pathologique : changements à la baisse (suite)**

Changement pathologique vs clinique	Proportion des patients	Référence
bSG ≥ 8 → pSG < 8	55,9 %	[312]
	48 %	[309]
	45 %	[313]
	44,5 %	[304]
	41,5 %	[303]
	40,2 %	[314]
	34,8 %	[310]
bSG ≥ 8 → pSG 4 + 3	28,6 %	[304]
	15,7 %	[303]
bSG ≥ 8 → pSG 3 + 4	12,2 %	[304]
	16,3 %	[303]
bSG ≥ 8 → pSG 4-6	9,5 %	[303]
bSG ≥ 8 → pSG ≤ 6	3,8 %	[304]
↓ Tout score Gleason	30,4 %	[315]
cRisque élevé D'Amico → patho. favorable <sup>1</sup>	21,4 %	[286]

↓ : changement à la baisse; → : changement de caractéristique clinique vers caractéristique pathologique; APS : antigène prostatique spécifique; b (préfixe) : biopsie; c (préfixe) : clinique; p (préfixe) : pathologique; patho. : pathologique; SG : score de Gleason.

1. Cancer confiné à la prostate, marges négatives, score de Gleason ≤ 7 et pN0.
2. Score de Gleason pathologiques < 8 et stade pathologique ≤ pT3a.
3. Score de Gleason pathologique de 7 et tumeur confinée à la prostate.

**Relation entre les profils clinique et pathologique : changements à la hausse**

Changement à la hausse	Proportion des patients	Référence
cT1a → pT3	11,8 %	[282]
cT1b → pT3	32,7 %	[282]
cT1c → pT3	23,2 %	[282]
	33,7 %	[305]
cT2a → pT3	27,1 %	[282]
	18,2 %	[305]
cT2b → pT3	44,9 %	[282]
	51,4 %	[305]
cT2c → pT3	50 %	[282]
	92,3 %	[305]
↑ Tout SG	19,6 %	[315]
bSG 7 → pSG > 7	11,3 %	[312]
	10 %	[314]
	2,6 %	[313]

↑ : changement à la hausse; → : changement de caractéristique clinique vers caractéristique pathologique; b (préfixe) : biopsie; c (préfixe) : clinique; p (préfixe) : pathologique; SG : score de Gleason.

Deux études récentes ont rapporté des résultats provenant de patients présentant un risque préopératoire élevé, mais chez qui le bilan pathologique s'est révélé favorable (tableau ci-dessous). Les taux de survie sans récurrence biochimique et de survie spécifique au cancer de la prostate ont été significativement supérieurs chez ces patients comparativement à ceux chez qui le bilan pathologique était demeuré défavorable. Il est à noter

que, dans ces études, 9,2 % [310] et 48,1 % [308] des patients avaient reçu un traitement adjuvant.

**Principaux résultats pour les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé après une prostatectomie radicale selon le bilan pathologique favorable (changement du risque à la baisse) ou défavorable**

Étude	Critères d'inclusion	Définition patho. favorable	Incidence patho. favorable	SSRB à 10 ans	SSCP à 10 ans
Pierorazio et coll. 2012 [310] n = 842	SG biopsie 8-10	≤ pT3a SG biopsie < 8	77,9 %	Favorable : 40,4 % Défavorable : 4,3 % p < 0,001	Favorable : 83,8 % Défavorable : 54,3 % p < 0,001
Briganti et coll. 2012 [308] n = 1 366	cT3 ou APS > 20 ng/ml ou SG biopsie ≥ 8	Maladie confinée à la prostate : ≤ pT2-3aNO et R0	37 %	Favorable : 65,6 % Défavorable : 47,4 % p < 0,001	Favorable : 98,2 % Défavorable : 87,6 % p < 0,001

APS : antigène prostatique spécifique; patho. : pathologique; SG : score de Gleason; SSRB : survie sans récurrence biochimique.



À partir de cohortes de patients présentant des caractéristiques préopératoires à risque élevé, certains facteurs préopératoires prédictifs indépendants ont été associés à un profil pathologique défavorable (tableau ci-dessous). La considération de ces facteurs pourrait permettre d'estimer la probabilité que l'avancement de la maladie, tel qu'évalué en préopératoire, soit surestimé par rapport à la réalité.

**Facteurs prédictifs d'un mauvais profil pathologique chez des patients présentant des caractéristiques préopératoires à risque élevé**

Étude	Cohorte	Définition patho. défavorable	Facteur prédictif mauvais profil pathologique
Brimo et coll. 2014 [309]	bSG 8-10	SG ≥ 8 ou ≥ T3	↑ Volume maximal de cancer de grade élevé par cylindre
Pierorazio et coll. 2012 [310]	bSG 8-10	> pT3a SG ≥ 8	APS > 10 ng/ml ≥ cT2b SG biopsie 9-10 Nombre cylindres haut grade > 50 % des cylindres cancer +
Briganti et coll. 2012 [308]	cT3 ou APS > 20 ng/ml ou SG biopsie ≥ 8	> T3a ou > N0 ou > R0	↑ APS ↑ cT ↑ SG biopsie
Bastian et coll. 2006 [303]	bSG 8-10	> T2 ou > R0	Stade clinique T2/3 vs T1 ↑ APS

↑ : augmentation; APS : antigène prostatique spécifique; b (préfixe) : biopsie; c (préfixe) : clinique; p (préfixe) : pathologique; patho. : pathologique; SG : score de Gleason.

**Recommandations de certains organismes sur l'indication de la PR**

CCO, 2008 [283] :

- Une PR devrait être offerte aux patients atteints d'une maladie à risque faible ou intermédiaire pour qui la chirurgie est l'option choisie après une discussion approfondie et en tenant compte des préférences du patient.
- La décision d'offrir une chirurgie aux patients atteints d'une maladie à risque élevé devrait être prise avec une attention particulière. Une consultation en radio-oncologie devrait être offerte aux patients à risque élevé, ou leur cas devrait être revu en comité des thérapies du cancer. [ ] L'incidence de marges positives attendue chez ce groupe de patients est supérieure à celle des patients dont la tumeur est de stade pT2.
- Par consensus, un taux de marges positives < 25 % pour les tumeurs de stade pT2 devrait être un objectif réalisable.
- Par consensus, les autres objectifs visés de la chirurgie devraient être un taux < 1 % de décès, < 1 % de blessures rectales et < 10 % de transfusions sanguines chez les patients non anémiques.

EAU, 2014 [252] :

- La PR est l'un des traitements standards pour les patients atteints d'une maladie de stade T2a ou à risque intermédiaire présentant une espérance de vie supérieure à 10 ans.
- La PR est un traitement raisonnable chez les patients sélectionnés atteints d'une maladie de stade cT3a, score de Gleason 8-10 ou APS > 20 ng/ml.

- La PR est optionnelle chez les patients hautement sélectionnés atteints d'une maladie de stade cT3b-4N0 ou tout cTN1 dans le contexte d'une approche multimodale.
- La décision de l'approche utilisée devrait être prise après que toutes les options de traitement auront été discutées en comité des thérapies du cancer (comprenant urologues, radio-oncologues, oncologues médicaux et radiologistes), après que les bénéfices et les risques de chaque option auront été considérés par le patient au regard de sa propre situation.
- Les patients devraient être informés des probabilités qu'une approche multimodale soit nécessaire.

ESMO, 2013 [316] :

- Chez les patients à faible risque, aucun traitement actif n'a montré un avantage quant à la survie globale. L'observation devrait être discutée et considérée comme une option.
- Les options pour les patients à risque intermédiaire incluent la PR.
- La prostatectomie radicale avec lymphadénectomie étendue peut être considérée chez des patients à risque élevé soigneusement sélectionnés.

NCCN, 2014 [1] :

- La PR est une thérapie appropriée pour tout patient atteint d'un cancer de la prostate localisé qui peut être complètement réséqué, ayant une espérance de vie  $\geq$  10 ans et qui ne présente aucune comorbidité sérieuse contre-indiquant une opération.

### **Morbidités associées à la PR**

Parmi les études répertoriées dans la présente section, les morbidités associées à la chirurgie ont été un critère d'évaluation pour très peu d'études. Les morbidités associées à la PR peuvent toutefois être importantes. Elles touchent principalement les fonctions urinaire et sexuelle. Pour plus de détails, le lecteur est invité à se reporter à la sous-section **Innocuité** de la section **Cancer de la prostate localisée : comparaison des options de traitement**.

### **DISSECTION DES GANGLIONS PELVIENS**

Le risque d'une atteinte ganglionnaire pelvienne augmente de façon générale avec l'avancement de la maladie. Le grade de la maladie, la concentration de l'APS et le stade clinique sont les facteurs prédictifs les plus importants d'une atteinte ganglionnaire. **Les patients présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne ont un mauvais pronostic en ce qui a trait à la récurrence biochimique (taux > 25 %). Des nomogrammes, tableaux et algorithmes ont été publiés afin d'estimer la probabilité d'une atteinte ganglionnaire. L'utilisation de ces outils permet d'éviter une dissection inutile chez 40 % à 90 % des patients lorsque la probabilité estimée est inférieure à 5 % (nomogrammes) ou chez les patients à faible risque d'une atteinte (algorithmes), tout en manquant moins de 3 % de cas faux négatifs. Selon le risque estimé, un échantillonnage ganglionnaire peut être fait avant de procéder à la prostatectomie. L'EAU et le NCCN reconnaissent que la dissection**

ganglionnaire étendue peut être curative et ils recommandent cette approche. Les complications les plus fréquentes suivant la dissection ganglionnaire étendue sont le lymphocèle, la fièvre et la nécessité d'un drainage percutané. Au Québec, en fonction de la probabilité d'une atteinte ganglionnaire, un échantillonnage est occasionnellement réalisé avant de procéder à la prostatectomie radicale.

L'estimation du risque d'une atteinte des ganglions pelviens est un facteur qu'il est important de considérer pour déterminer si la chirurgie constitue le traitement le plus approprié pour le patient. Le risque d'envahissement des ganglions pelviens, tel que démontré par l'examen pathologique, augmente de façon générale avec l'avancement de la maladie. Le tableau qui suit rapporte des taux d'incidence stratifiés selon certaines caractéristiques préopératoires. Une dissection ganglionnaire a été faite chez tous les patients. L'ampleur des dissections était toutefois variable, standard ou étendue, ce qui se traduit par de grands intervalles de taux (variabilité) pour certains sous-groupes. Les résultats révèlent que le taux d'incidence de l'envahissement ganglionnaire à la pathologie augmente de façon notable à partir du stade cT2c, du score de Gleason 7 et de la concentration de l'APS d'environ 20 ng/ml. Une augmentation encore plus marquée est constatée pour les stades  $\geq$  cT3, les scores de Gleason  $\geq$  8 et les concentrations de l'APS > 20 ng/ml. Les taux d'envahissement des ganglions régionaux stratifiés en fonction des groupes de risque de D'Amico montrent une augmentation avec un écart particulièrement important entre les groupes intermédiaire et élevé (6,8 % à 27,8 %).

**Taux d'incidence de l'envahissement ganglionnaire pelvien en fonction de certaines caractéristiques cliniques**

Caractéristique clinique	Sous-groupe	Taux pN+	Référence
Stade clinique	T1a	0-1,4 %	[282, 317, 318]
	T1b	0-7,3 %	[282, 317, 318]
	T1c	0-9,1 %	[282, 317-323]
	T1	3,5-7,5 %	[324-326]
	T2a	1,4-6,8 %	[282, 317-320]
	T2b	4,9-14,4 %	[282, 317-320]
	T2c	9,1-30 %	[282, 317, 319, 320]
	T2	8-25 %	[321-325]
	T3a	19,8 %	[317]
APS (ng/ml)	T3	39,1-51,6 %	[320, 322, 324]
	0-4	1,4-10,3 %	[282, 317, 318, 323, 326]
	4-10	1,6-7,2 %	[282, 317, 318, 323, 326]
	0-10	1,8-3,9 %	[319, 320]
	10-20	3,7-14,6 %	[282, 317-320, 323, 326]
	20-50	16-20,6 %	[282, 317]
	> 20	11,1-36,8 %	[318-320, 323, 326]
	> 50	26,5-36,4 %	[282, 317]

**Taux d'incidence de l'envahissement ganglionnaire pelvien en fonction de certaines caractéristiques cliniques (suite)**

Caractéristique clinique	Sous-groupe	Taux pN+	Référence
SG biopsie	2-4	0,5-3,6 %	[282, 317, 326]
	2-5	1,4 %	[323]
	5	1,3-4,2 %	[317, 326]
	5-6	4,4 %	[282]
	≤ 3 + 3	0-3,7 %	[318-321]
	6	3,4-4,6 %	[317, 323, 326]
	3 + 4	6,4-12,2 %	[319-321]
	4 + 3	12,9-22,6 %	[319-321]
	7	4,8-21,3 %	[282, 317, 318, 323, 326]
	≥ 4 + 4	45,8 %	[320]
Groupe de risque de D'Amico	8-10	6,2-37,5 %	[282, 317, 318, 323, 326]
	Faible	0,8 %	[325]
	Intermédiaire	6,8 %	[325]
	Élevé	27,8 %	[325]

SG : score de Gleason.

1. Groupe de risque faible : stade cT1-2a, APS < 10 ng/ml et score de Gleason de la biopsie < 6. Groupe de risque intermédiaire : stade cT2b-c, APS entre 10 et 20 ng/ml et score de Gleason de la biopsie de 7. Groupe de risque élevé : stade cT3a-b, APS > 20 ng/ml et score de Gleason de la biopsie entre 8 et 10.

L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux est associé à un plus grand risque de récurrence biochimique à la suite d'une PR. Le tableau ci-dessous présente des résultats de survie sans récurrence biochimique et de survie spécifique au cancer de la prostate pour les patients atteints d'une maladie de stade pN1. Les taux de survie sans récurrence biochimique chez ces patients ont été d'environ 25 % à 5 ans et ils ont varié entre 8 % et 19 % à 10 ans. Dans l'étude de Han et coll., tous les patients atteints d'une telle maladie avaient connu une récurrence biochimique à 15 ans [294]. Schiavina et coll. ont montré que la survie sans récurrence biochimique chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire régionale était significativement inférieure à celle des patients ne présentant pas une telle atteinte [327].

### Risque de récurrence biochimique et de mortalité par cancer de la prostate chez les patients atteints d'une maladie de stade pN0 ou pN1

Étude	Caractéristiques des patients	SSRB à 5 ans		SSRB à 10 ans		SSRB à 15 ans	SSRB à l'analyse (suivi médian)	SSCP à 10 ans
		pN0	pN1	pN0	pN1	pN1	pN1	pN1
Schiavina et coll. 2011 [327]	Risque faible <sup>1</sup> : 46,1 % Risque intermédiaire <sup>1</sup> : 39,8 % Risque élevé <sup>1</sup> : 14,1 %	78,9 %	25,2 % p < 0,001	62,9 %	15,7 % p < 0,001	---	---	---
Isbarn et coll. 2010 [296]	pT2/T3/T4 : 42 %/54 %/4 % SG patho. ≤ 6/7/≥ 8 : 32 %/63 %/5 %	---	---	63 %	8 %	---	---	---
Chun et coll. 2006 [299]	Risque faible <sup>2</sup> : 46,4 % Risque intermédiaire <sup>2</sup> : 40,4 % Risque élevé <sup>2</sup> : 13,2 %	---	---	---	---	---	25,3 % (25,5 mois)	---
Bianco et coll. 2005 [285]	Risque faible <sup>3</sup> : 40 % Risque intermédiaire <sup>3</sup> : 31 % Risque élevé <sup>3</sup> : 29 %	---	23 %	---	18 %	---	---	---
Hull et coll. [282]	cT1a-2a/cT2b-c : 60 %/40 % SG biopsie ≤ 6/7/≥ 8 : 73 %/23 %/3,9 %	---	---	---	18,5 %	---	---	90 %
Han et coll. [294]	cT1a-2a/cT2b-c/T3 : 78 %/20 %/2 % APS < 10/10-20/> 20 : 79 %/17 %/5 % SG biopsie ≤ 6/7/≥ 8 : 62 %/31 %/7 %	---	26 %	---	10 %	0 %	---	---

Patho. : pathologique; SG : score de Gleason; SSRB : survie sans récurrence biochimique.

1. Faible risque : cT1-2a, APS < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6. Risque intermédiaire : cT2b-c, APS 10-19,9 ou score de Gleason 7. Risque élevé : cT3, APS ≥ 20 ng/ml ou score de Gleason de 8 à 10.

2. Faible risque : cT1-2a, APS < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6. Risque intermédiaire : cT2b, APS ≥ 10 et < 20 ng/ml ou score de Gleason 7. Risque élevé : cT2c-3, APS ≥ 20 ng/ml ou score de Gleason de 8 à 10

3. Non défini.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

## 3.5

### CHIRURGIE

Certaines caractéristiques cliniques sont des facteurs prédictifs d'une atteinte ganglionnaire pelvienne. Le tableau ci-dessous présente les facteurs associés à l'envahissement de ganglions pelviens. Les facteurs dont l'effet a été d'une plus grande ampleur ont été le nombre de biopsies présentant une composante ou une prédominance de grade de Gleason de 4/5 ou 5/5 et le score de Gleason. À l'exception de ce qui a été rapporté par Briganti et coll. en 2012, le pourcentage de cylindres atteints n'a eu qu'une faible utilité pour prédire une atteinte ganglionnaire pelvienne. De même, le nombre de ganglions réséqués a eu un effet prédictif mineur [321].



**Facteurs préopératoires prédictifs d'une atteinte ganglionnaire régionale**

Facteur	Risque	Valeur p	Remarque	Référence
Stade clinique	OR = 7,426	< 0,001	cT3 vs cT1	[328]
	OR = 7,35 (IC 95 % : 2,18-24,72)	0,001	cT3 vs cT1	[324]
	OR = 5,2 (IC 95 % : 1,07-25,31)	0,04	cT2 vs cT1	[329]
APS	OR = 4,3 (IC 95 % : 1,44-12,85)	n.d.	> 20 vs 0-10 ng/ml	[320]
	OR = 1,04 (IC 95 % : 1,00-1,07)	0,02	Variable continue	[329]
SG de la biopsie	OR = 20,52 (IC 95 % : 3,82-110,07)	< 0,001	SG 8-10 vs 2-6	[329]
	OR = 18,7	0,01	SG 8-10 vs 2-5	[323]
	OR = 11,53 (IC 95 % : 2,57-41,68)	0,001	SG 4 + 3 vs 3 + 3	[321]
	OR = 10,7	0,02	SG 7 vs 2-5	[323]
Grade de Gleason primaire	OR = 11,23	< 0,001	SG 8-10 vs 2-5	[328]
	OR = 6,109	< 0,001	SG 7 vs 2-5	[328]
	OR = 3,65 (IC 95 % : 1,79-7,46)	< 0,001	≥ 4 vs ≤ 3	[324]
Nombre de biopsies avec grade Gleason 4 ou 5	OR = 82,73 (IC 95 % : 9,1-752,13)	n.d.	nombre de biopsies, tout grade 4 ou 5/ grade 4 ou 5 prédominant : 3-6/3-6 vs 0/0	[320]
	OR = 54,58 (IC 95 % : 5,90-504,97)	n.d.	1-2/1-2 vs 0/0	
	OR = 24,41 (IC 95 % : 1,91-311,24)	n.d.	3-6/1-2 vs 0/0	
	OR = 15,29 (IC 95 % : 1,62-143,88)	n.d.	3-6/0 vs 0/0	
Pourcentage de cylindres cancer +	OR = 13,7 (IC 95 % : 2,06-91,8)	0,007	Variable continue	[321]
	OR = 1,03 (IC 95 % : 1,01-1,04)	< 0,001	Variable continue	[324]
	OR = 1,03	0,004	n.d.	[323]
Nombre de ganglions réséqués	OR = 1,055	0,003	Variable continue	[328]

IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; SG : score de Gleason; vs : versus.

À partir de l'identification de facteurs prédictifs d'une atteinte ganglionnaire régionale, plusieurs groupes ont construit des nomogrammes, tableaux et algorithmes prédictifs. Le tableau ci-dessous présente quelques-uns d'entre eux, notamment les versions les plus à jour de certains groupes. À l'évaluation du nomogramme de Briganti et coll., l'adoption d'un seuil de 5 % de probabilité d'une atteinte (en dessous duquel une résection ganglionnaire n'aurait pas été réalisée) aurait permis d'éviter une dissection ganglionnaire chez une proportion de patients allant jusqu'à 66 %, parmi lesquels jusqu'à 2,8 % auraient dans les faits présenté une atteinte (faux négatifs) [322, 324, 325]. À l'évaluation des algorithmes de Naya et Babaian et de Conrad et coll., la décision de ne pas faire une dissection ganglionnaire chez les patients classifiés à faible risque d'une atteinte aurait permis d'éviter une dissection chez jusqu'à 91 % des patients, parmi lesquels une atteinte aurait été présente chez jusqu'à 2,8 % des patients [318-320, 330]. Les complications les plus fréquemment observées associées à la dissection ganglionnaire étendue sont le lymphocèle (7,2 %), la fièvre (2 %), la nécessité d'un drainage percutané assisté par échographie (1,2 %), l'hématome pelvien (0,8 %) et la thrombose d'une veine profonde (0,5 %) [321].

### Nomogrammes, tableau, algorithmes et équation prédictifs d'une atteinte ganglionnaire régionale

Référence	Critères d'inclusion patients	Facteurs préopératoires du modèle	Validation	Impact de la décision si pas de dissection pour pts < 5 % risque ou à faible risque d'une atteinte
Briganti et coll. 2012 [324] Nomogramme (mise à jour de [323])	Pts traités par PR et DGPE	APS, stade clinique, grade de Gleason primaire, grade de Gleason secondaire et % cylindres cancer +	Interne : <i>bootstrap</i> AUC = 87,6 % Externe : AUC = 79 % [322] Externe : AUC = 82,9 % [325]	Seuil 5 % [322, 324, 325] Dissection évitée : 41,6-65,5 % Dissection évitée, gg + : 1,6-2,8 %
Karam et coll. 2008 [329] Nomogramme	Pts traités par PR et DBPS	APS, stade clinique, SG et concentration de l'endogline	<i>Bootstrap</i> : précision 97,8 %	n.d.
Makarov et coll. 2007 [147] Tableau (mise à jour de Partin [317])	Pts traités par PR, pas de Tx néoadjuvant, pas de Tx avec 5-alpha-réductase	APS, stade clinique et SG	n.d.	n.d.
Naya et Babaian 2003 [318] Algorithme	Pts traités par PR et DPBS, pas d'antécédent de Tx hormonal	Grade de Gleason, nombre cylindres cancer +, APS et grade de Gleason dominant	Amélioration performance significative par rapport à algorithme de Conrad et coll. [320] (p = 0,002)	Risque faible Dissection évitée : 70,3 % Dissection évitée, gg + : 0,4 %
Conrad et coll. 1998 [320] Algorithme (dit de Hambourg)	Pts traités par PR et curage ganglions <sup>2</sup> , biopsie : sextant, pas de Tx antécédant	Nombre de biopsies avec grade de Gleason 4 ou 5 et nombre de biopsie avec grade de Gleason prédominant 4 ou 5	Externe <sup>3</sup> : spécificité = 88,4 % et VPN = 97,2 [319] Externe <sup>3</sup> : spécificité = 94,14 % et VPN = 97,52 % [330]	Risque faible [319, 320, 330] Dissection évitée : 79,9-91,2 % Dissection évitée, gg + : 2,2-2,8 %
Roach et coll. 1994 [331] Équation	Pts traités par PR, information sur APS, stade clinique, SG, résultat pathologique et statut gg disponibles	APS et SG	Validation à partir du tableau de Partin [332]	n.d.

AUC : surface sous la courbe (area under the curve) de l'analyse receiver operating characteristics (courbe ROC); DGPE : dissection ganglionnaire pelvienne étendue; gg : ganglion; gg + : présence d'une atteinte ganglionnaire pelvienne; n.d. : non disponible; PR : prostatectomie radicale; pts : patients; SG : score de Gleason; Tx : traitement; VPN : valeur prédictive négative.

1. Risque intermédiaire : T2b-c, APS 10-20 ng/ml ou score de Gleason 3 + 4/4 + 3.

2. Ganglions des régions suivantes : veines iliaques externes, bifurcations iliaques et artères hypogastriques, nerf obturateur, os pubiens et parois pelviennes latérales.

3. Calculé selon la prédiction que les patients à faible risque ont une maladie de stade pN0 et les autres une maladie de stade pN1.

Le CCO indique que la dissection des ganglions pelviens devrait être obligatoire pour les patients à risque élevé, recommandée pour ceux à risque intermédiaire et optionnelle pour les patients à risque faible [283]. La dissection standard devrait inclure tous les tissus lymphatiques le long de la veine iliaque externe, du ganglion de Cloquet distalement jusqu'à la bifurcation de la veine iliaque commune en proximal; elle devrait aussi inclure les tissus lymphatiques de la fosse obturatrice. Le CCO mentionne que les données probantes et opinions sur le rôle de la dissection étendue des ganglions pelviens chez les patients à risque élevé sont controversées. L'EAU recommande de procéder à une dissection ganglionnaire étendue chez les patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire présentant une probabilité d'atteinte excédant 5 % et chez tous les patients atteints d'une maladie à risque élevé [252]. L'ESMO mentionne qu'une lymphadénectomie devrait être réalisée chez les patients à risque élevé traités par PR [316]. Le NCCN indique qu'une dissection ganglionnaire peut être exclue chez les patients présentant un risque d'atteinte de moins de 2 %, tel que déterminé à l'aide d'un nomogramme, bien que cette approche fera en sorte que certains patients présentant une atteinte ne seront pas traités par dissection [1]. L'EAU et le NCCN reconnaissent que la dissection ganglionnaire étendue, en plus d'apporter une information plus complète pour la stadification, peut aussi être curative [1, 252].

### UTILISATION D'UNE APPROCHE CHIRURGICALE D'ÉPARGNE NERVEUSE

L'utilisation d'une technique chirurgicale d'épargne nerveuse ne doit pas être faite au détriment de l'obtention d'une résection complète de la tumeur. Le risque d'obtenir des marges positives est faible lorsque la tumeur est confinée à la prostate. Le CCO a fixé un taux de marges positives à atteindre de < 25 % pour les tumeurs de stade pT2 [283]. Certains facteurs préopératoires et outils prédictifs permettent d'estimer la probabilité que la maladie soit confinée. **Une technique d'épargne nerveuse ne doit être offerte qu'aux patients actifs sexuellement avant la chirurgie. Une PR avec épargne nerveuse bilatérale peut permettre d'obtenir la récupération de la fonction sexuelle avec des probabilités allant de 40 % à 91 % à 1 an. Ces données doivent cependant être mises en perspective par rapport au risque de 5 % à 24 % de probabilité que les marges de résection soient positives.**

Les techniques chirurgicales d'épargne nerveuse ont pour principal objectif le maintien de la fonction sexuelle. L'utilisation d'une telle technique ne doit toutefois pas être faite au détriment de l'obtention d'une résection complète de la tumeur. Étant donné que les marges chirurgicales sont réduites lorsqu'une technique chirurgicale d'épargne nerveuse est utilisée, le risque d'obtenir des marges positives est en principe plus élevé, particulièrement au niveau des parties postérolatérales de la prostate [333]. La PR avec épargne nerveuse ne compromet généralement pas les résultats oncologiques lorsque la tumeur est confinée à la prostate [334,

335]. Toutefois, il est important de considérer les caractéristiques cliniques dans leur ensemble en raison des limites connues de l'évaluation du stade T clinique. Le tableau ci-dessous rapporte les taux de marges positives provenant de quelques études dans lesquelles les patients ont été traités par PR avec épargne nerveuse. Les données de ce tableau suggèrent que les patients chez qui le risque d'obtenir des marges positives est le plus faible sont ceux dont la maladie présente un risque faible selon les critères de D'Amico, et dont l'envahissement des cylindres biopsiques est limité. Le tableau de Partin, l'algorithme de Graefen et coll. et le nomogramme d'Ohori et coll. sont des outils prédictifs pour estimer la probabilité qu'une tumeur soit confinée à la prostate [147, 336, 337].

Selon l'EAU, une PR avec épargne nerveuse peut être tentée pour les patients actifs sexuellement avant la chirurgie et qui présentent un risque faible de maladie extracapsulaire (T1c, score de Gleason < 7, APS < 10 ng/ml, ou selon le tableau de Partin) [252].

### Taux de marges positives rapportés dans quelques études sur la PR avec épargne nerveuse

Étude	Critère d'inclusion	Critère d'exclusion	Caractéristique clinique des patients	Taux marges positives
Khoder et coll. 2014 [338]	cT1-2 A) PR-intrafasciale ouverte : -APS ≤ 10 ng/ml -SG ≤ 6 B) PR interfasciale ouverte : -APS ≤ 15 ng/ml -SG ≤ 7	n.d.	n.d.	A vs B : 13,7 % vs 24,2 %
Menon et coll. 2007 [339]	n.d.	n.d.	cT1-2 : 99,6 % Risque de D'Amico : Faible : 69,1 % Intermédiaire : 22,7 % Élevé : 8,2%	13 %
Shah et coll. 2003 [340]	n.d.	-Gleason 2-6 : > 50 % cylindre envahi <u>et</u> envahissement périneural <sup>1</sup> -Gleason 7 : > 30 % cylindre envahi <u>ou</u> envahissement périneural <sup>1</sup> -Gleason 8-10 : > 10 % cylindre envahi <u>ou</u> envahissement périneural <sup>1</sup>	T1c-T2a : 94 % APS 0-10 ng/ml : 89 % SG ≤ 7 : 96 %	8 %
Sofer et coll. 2002 [341]	En général : -cT1-2 -APS < 10 ng/ml -SG ≤ 7	n.d.	T1-2 : 98 % APS ≤ 1 ng/ml : 70 % APS 10-20 ng/ml : 20 % SG : 2-7 : 80 %	24 %
Walsh et coll. 2001 [342]	n.d.	n.d.	T1c-T2 : 100 % SG ≤ 7 : 87,6 %	5 %
Alsikafi et coll. 1998 [343]	-cT1-2	-> 50 % cylindre envahi <sup>1</sup> -Envahissement périneural <sup>1</sup> -Tumeur palpable, particulièrement à l'apex, en peropératoire <sup>1</sup>	T1-2 : 100 % APS ≤ 10 ng/ml : 71 % APS 10-20 ng/ml : 26 % SG ≤ 7 : 97 %	11,1 %

APS : antigène prostatique spécifique; n.d. : non disponible; PR : prostatectomie radicale; SG : score de Gleason.

1. Une épargne nerveuse peut être réalisée en controlatéral.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

## 3.5

### CHIRURGIE

Le tableau qui suit présente les résultats relatifs à la fonction sexuelle provenant de quelques études qui ont été publiées au cours des 10 dernières années après l'utilisation d'une technique d'épargne nerveuse, dans des centres à débit élevé. Une épargne nerveuse bilatérale peut permettre un retour à la fonction sexuelle après 1 an avec des probabilités variant entre 40 % et 91 % (avec l'aide d'un inhibiteur de PDE5 chez une certaine proportion des patients).

**Résultats de l'évaluation de la fonction sexuelle à la suite d'une PR avec épargne nerveuse dans des centres à débit élevé**

Étude	n	Groupe	Score SHIM préopératoire	Fonction sexuelle à 12 mois, épargne bilatérale	Capacité d'une érection	Capacité d'un rapport sexuel
Khoder et coll. 2014 [338]	430	A) PR intrafasciale ouverte B) PR interfasciale ouverte	≥ 15	SHIM ≥ 15 A vs B : 76 % vs 56 %	n.d.	n.d.
Nielson et coll. 2008 [344]	167	A) Avec <i>high anterior release</i> B) Sans <i>high anterior release</i>	≥ 21	SHIM ≥ 16 A vs B : 91 % vs 77 %	n.d.	n.d.
Menon et coll. 2007 [339]	2 652	A) Épargne standard B) VIP avec préservation du fascia prostatique latéral C) A d'un côté et B de l'autre	≥ 12	n.d.	n.d.	SHIM préop. 22-25 <sup>1</sup> : A : 40 % B : 70 % C : 60 %
Graefen et coll. 2006 [335]	524	1 groupe	SHIM ≥ 19	n.d.	Suivi médian de 13 mois <sup>2</sup> Unilat. : 76 % Bilat. : 90 %	Suivi médian de 13 mois Unilat. <sup>2</sup> : 30 % Bilat. <sup>2</sup> : 56 % La plupart des patients capables d'érection sans inhibiteur de PDE5 si prise d'un inhibiteur de PDE5

*Bilat.* : épargne bilatérale; *controlat.* : épargne controlatérale; *préop.* : préopératoire; *SHIM* : score au questionnaire *Sexual health inventory for men*; *unilat.* : épargne unilatérale; *VIP*: Vattikuti Institute prostatectomy.

1. Certains patients avaient l'aide d'un inhibiteur de PDE5.

2. Sans l'aide d'un inhibiteur de PDE5.



Selon le CCO, l'épargne nerveuse devrait être considérée comme une approche standard, sauf pour les patients à risque élevé [283]. Pour les patients à risque faible ou intermédiaire chez qui il y a des preuves cliniques d'un risque accru de marges positives, d'un envahissement extracapsulaire ou un risque relatif au stade (stadification à la hausse), une excision large des paquets vasculonerveux devrait être réalisée pour ne pas compromettre le contrôle du cancer.

#### **PROSTATECTOMIE RADICALE ASSISTÉE PAR ROBOT (PRAR), PAR LAPAROSCOPIE STANDARD (PRL) ET PROSTATECTOMIE RADICALE OUVERTE (PRO)**

Le niveau de preuve des études qui ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la PRAR, de la PRL et de la PRO est faible. Des méta-analyses ont estimé que la PRAR a été supérieure à la PRO en ce qui a trait au taux de marges chirurgicales positives, aux complications périopératoires et aux dysfonctions érectile et urinaire. Une seule méta-analyse et une étude répertoriée ont comparé la survie sans récurrence biochimique et elles n'ont observé aucune différence significative. De grandes études publiées récemment indiquent par contre qu'il n'y a pas de différence significative en ce qui a trait aux risques de complications périopératoires, au taux de marges chirurgicales positives et au taux de thérapies anticancéreuses additionnelles. Il est important de prendre en considération le devis rétrospectif des études, ce qui comporte plusieurs biais nécessitant une certaine prudence dans l'interprétation des résultats. Entre autres, la courbe

d'apprentissage ainsi que la relation entre l'expérience du chirurgien et les résultats obtenus sont discutés dans la section [Relation entre l'expérience d'un chirurgien et le résultat de la prostatectomie radicale](#).

Très peu d'études prospectives ont comparé l'efficacité et l'innocuité d'une PRAR, d'une PRL ou d'une PRO. Quelques méta-analyses, principalement composées d'études observationnelles, ont évalué cette question (tableau suivant). Les preuves sont limitées et les résultats de ces études doivent être interprétés avec précaution. Pour plusieurs des résultats des méta-analyses, un haut degré d'hétérogénéité a été observé entre les études. La définition des marges chirurgicales, de la durée de l'opération, de l'incontinence urinaire et de la fonction sexuelle variait d'une étude à l'autre. Un autre biais soulevé par Flattery et coll. a été le fait que, concernant certains points comme les marges chirurgicales, il était difficile de séparer l'effet de l'expertise du chirurgien de celui de l'appareil utilisé [345]. Les autres biais incluent la sélection des patients pour une technique en particulier, la durée de suivi insuffisante et les caractéristiques de base des patients qui n'étaient pas toujours équilibrées (stade pathologique, score de Gleason, groupe de risque, APS préopératoire, statut ganglionnaire).

#### **Comparaison entre la PRAR et la PRO**

Quelques méta-analyses ont conclu que la PRAR est associée à un taux de marges chirurgicales positives inférieur comparativement à la PRO pour les patients atteints d'une maladie de stade pathologique T2 (tableau ci-dessous). Toutefois, plusieurs études individuelles indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux techniques en ce qui a trait aux marges chirurgicales

[346-349]. Novara et coll., le seul groupe ayant effectué une méta-analyse de la survie sans récurrence biochimique, n'ont observé aucune différence entre les groupes [350]. La durée du séjour à l'hôpital a été légèrement inférieure pour les patients qui avaient eu une PRAR par rapport à ceux qui avaient eu une PRO. Toutefois, la durée de l'opération a été plus longue pour la PRAR. Le taux de complications, la perte de sang et les transfusions sanguines ont été inférieures chez les patients qui avaient eu une PRAR. Chez les patients qui avaient eu une PRAR, les fonctions urinaire et sexuelle ont été moins compromises par rapport aux patients qui avaient eu une PRO.

**Méta-analyses et revues systématiques d'études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une PRAR par rapport à une PRO**

Étude	n	Marge chirurgicale	Survie sans récurrence biochimique
Ho et coll. 2011 [351]	9-20 études	Tous stades : RR = 1,04 (IC 95 % : 0,80-1,34), p = 0,79 <b>pT2 : RR = 0,6 (IC 95 % : 0,44-0,83), p = 0,002</b> en faveur de la PRAR pT3 : RR = 1,24 (IC 95 % : 0,87-1,77), p = 0,23	n.d.
Moran et coll. 2013 [352]	37 études	<b>pT2 : RR = 0,63 (IC 95 % : 0,49-0,81), p &lt; 0,001</b> en faveur de la PRAR	n.d.
Novara et coll. 2012 [350, 353-355]	3 études	OR = 1,21 (IC 95 % : 0,91-1,63), p = 0,19 pT2 : OR = 1,25 (IC 95 % : 0,81-1,93), p = 0,31	HR = 0,9 (IC 95 % : 0,7-1,2), p = 0,526
Flattery et coll. 2011 [345]	22 études	RR = 0,89 (IC 95 % : 0,74-1,07), p = 0,2218 <b>pT2 : RR = 0,67 (IC 95 % : 0,51-0,88), p = 0,0037 en faveur de la PRAR</b> pT3 : RR = 1,11 (IC 95 % : 0,86-1,42), p = 0,4224	n.d.

HR : hazard ratio; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; RR : risque relatif.  
 Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Méta-analyses et revues systématiques d'études rétrospectives ayant évalué les effets indésirables d'une PRAR par rapport à une PRO**

Étude	n	Durée du séjour à l'hôpital/ Durée de l'opération (Différence moyenne pondérée : PRAR - PRO)	Complications périopératoires	Fonction urinaire	Fonction sexuelle
Flattery et coll. [345]	4-20 études	Durée séjour : 1,5 j (IC 95 % : 2, - 0,9 j), p < 0,0001 Durée opération : 36 min (IC 95 % : 18 -54 min)	Perte de sang : DMP : - 516 ml (IC 95 % : 596 - 437 ml), p < 0,0001 Transfusion : RR = 0,21 (IC 95 % : 0,15-0,30), p < 0,0001 Complications : RR = 0,72 (IC 95 % : 0,52-1,00), p = 0,0490 Tous en faveur de la PRAR	À 3 mois : RR = 1,14 (IC 95 % : 1,02-1,29), p = 0,0271 À 6 mois : RR = 1,13 (IC 95 % : 1,06-1,20), p = 0,0001 À 1 an : RR = 1,06 (IC 95 % : 1,01-1,12), p < 0,0273 En faveur de la PRAR	RR = 1,56 (IC 95 % : 1,27-1,92), p < 0,0001 en faveur de la PRAR
Ho et coll. 2011 [351]	5-20 études	Durée séjour : 1,54 j (IC 95 % : 2,13- 0,94 j), p < 0,00001 Durée opération : 37,74 min (17,13 -58,34 min), p = 0,0003	Perte de sang : DMP : -470,26 ml (IC 95 % : 587,9-352,53 ml), p < 0,0001 Transfusion : RR = 0,20 (IC 95 % : 0,14-0,30), p < 0,00001 Complications : RR = 0,73 (IC 95 % : 0,54-1,00), p = 0,05 Tous en faveur de la PRAR	À 3 mois : RR = 1,15 (IC 95 % : 0,99-1,34), p = 0,07 À 1 an : RR = 1,06 (IC 95 % : 1,02-1,10), p = 0,007 En faveur de la PRAR	RR = 1,55 (IC 95 % : 1,20-1,99), p = 0,0007 en faveur de la PRAR

**Méta-analyses et revues systématiques d'études rétrospectives ayant évalué les effets indésirables d'une PRAR par rapport à une PRO (suite)**

Étude	n	Durée du séjour à l'hôpital/ Durée de l'opération (Différence moyenne pondérée : PRAR - PRO)	Complications périopératoires	Fonction urinaire	Fonction sexuelle
Moran et coll. 2013 [352]	7-20 études	Durée séjour : -1,5 j (IC 95 % : 2,2 - 0,9 j), p < 0,001 en faveur de la PRAR  Durée opération : 37 min (IC 95 % : 17-58 min)	Perte de sang : DMP : -564 ml (IC 95 % : 664 - 463 ml) Transfusion : RR = 0,23 (IC 95 % : 0,18-0,29), p < 0,001 Complications : RR = 0,74 (IC 95 % : 0,56-1,00), p = 0,047 Tous en faveur de la PRAR	À 1 an : RR = 1,06 (IC 95 % : 1,02-1,11), p = 0,009 en faveur de la PRAR	Fonction sexuelle à 1 an RR = 1,60 (IC 95 % : 1,33-1,93), p < 0,001 en faveur de la PRAR
Novara et coll. 2012 [350, 353-355]	5-8 études	Durée opération : - 15,5 min (IC 95 % : 68,65-37 min), p = 0,56	Perte de sang : DMP : 582,77 ml (IC 95 % : 435,25-730,29 ml), p < 0,00001 en faveur de la PRAR Transfusion : OR = 7,55 (IC 95 % : 3,56-15,64), p < 0,00001 Complications : OR = 1,25 (IC 95 % : 0,53-2,93) p = 0,61 Tous en faveur de la PRAR	OR = 2,39 (IC 95 % : 1,29-4,45), p = 0,006 en faveur de la PRAR	OR = 2,84 (IC 95 % : 1,48-5,43), p = 0,002 en faveur de la PRAR

DMP : différence moyenne pondérée; j : jour; min : minute; OR : odds ratio; PRAR : prostatectomie radicale assistée par robot; RR : risque relatif.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

## 3.5 CHIRURGIE

Étant donné les grandes différences sur le plan de l'expérience entre les chirurgiens, la méta-analyse de Moran et coll. a pris en considération cette hétérogénéité dans le calcul des métarégressions [352]. Ho et coll. ont observé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les résultats en retenant uniquement les études ayant évalué des chirurgiens dits avec de l'expérience comparativement aux études incluant des chirurgiens de toute expérience. Toutefois, les définitions de chirurgien avec de l'expérience variaient grandement d'une étude à l'autre [351].

Depuis la publication de ces méta-analyses, d'autres publications ont comparé l'efficacité d'une PRAR et d'une PRO. Hu et coll. ont comparé l'efficacité de la PRAR à celle de la PRO à partir de la banque de données du SEER Medicare, entre 2004 et 2009, et ils ont observé un taux de marges chirurgicales positives inférieur chez les patients ayant eu une PRAR comparativement aux patients ayant eu une PRO ( $n = 13\,434$ ; OR = 0,70 [IC 95 % : 0,66-0,75],  $p < 0,001$ ).

Gandaglia et coll. ont comparé les résultats à partir de la même base de données après l'implantation à grande échelle de la PRAR (entre 2008 et 2009), et ils ont observé, en analyse multivariée, que les deux techniques avaient des risques de complications périopératoires et de thérapies anticancéreuses additionnelles similaires, bien que la PRAR ait été associée à un taux de transfusion sanguine plus faible et à une durée de séjour à l'hôpital plus courte ( $n = 5\,915$ ) [348]. Afin de réduire les biais possibles, Masterson et coll. ont publié les résultats d'une étude relatant l'expérience

d'un seul chirurgien et d'un seul pathologiste pour comparer l'efficacité d'une PRAR et d'une PRO et ils n'ont observé aucune différence significative entre la PRAR et la PRO en ce qui a trait au taux de marges positives, quel que soit le stade pathologique, et à la survie sans progression (taux de marges positives : 14 % contre 18 %,  $p = 0,09$ ; survie sans progression à 60 mois : 73 % contre 71 %,  $p = 0,97$ ) [349].

Une étude randomisée est présentement en cours en Australie afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de la PRAR à celles de la PRO [356]. Lorsque la décision d'entreprendre une PR est prise, le patient est assigné aléatoirement à recevoir une PRAR ou une PRO. Un seul chirurgien spécialisé en PRO et un seul chirurgien spécialisé en PRAR, ayant effectué > 1000 chirurgies chacun, opèrent les patients qui ont accepté de participer à l'étude.

### Comparaison entre la PRAR et la PRL

Aucune différence significative n'a été observée entre la PRAR et la PRL en ce qui a trait au taux de marges chirurgicales positives, à la durée de l'opération, à la durée du séjour à l'hôpital, aux complications périopératoires, à la survie sans récurrence biochimique et à la fonction sexuelle. Certaines méta-analyses ont observé une plus faible incidence de dysfonction urinaire chez les patients opérés par PRAR par rapport à la PRL, alors que d'autres n'ont observé aucun effet.

Aucune différence significative n'a été observée entre la PRAR et la PRL en ce qui a trait au taux de marges chirurgicales positives, à la durée de l'opération, à la durée du séjour à l'hôpital et aux complications périopératoires. Deux méta-analyses ont rapporté une absence de différence significative entre les méthodes en ce qui a trait à la survie sans récurrence biochimique [350,

357]. Certaines méta-analyses ont observé une plus faible incidence de dysfonction urinaire chez les patients opérés par PRAR par rapport à la PRL, alors que d'autres n'ont observé aucun effet. Aucune différence significative quant à la fonction sexuelle n'a été observée entre les méthodes.

**Méta-analyses et revue systématique d'études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une PRAR par rapport à une PRL**

Étude	n	Marge chirurgicale	Survie sans récurrence biochimique
Robertson et coll. 2013 [357]	58 études	OR = 0,69 (ICr 95 % : 0,51-0,96), p1 = 0,99 en faveur de la PRAR	À 12 mois OR = 0,89 (ICr 95 % : 0,24-3,34), p <sup>1</sup> = 0,59
Moran et coll. 2013 [352]	9 études	T2 : RR = 0,9 (IC 95 % : 0,57-1,39), p = 0,616	n.d.
Novara et coll. 2012 [350, 353-355]	2 études	OR = 1,12 (IC 95 % : 0,81-1,55), p = 0,47 pT2 : OR = 0,99 (IC 95 % : 0,73-1,35), p = 0,97	HR = 0,5 (IC 95 % : 0,2-1,3), p = 0,141
Ho et coll. 2011 [351]	5-10 études	RR = 0,89 (IC 95 % : 0,66-1,19), p = 0,41 pT2 : RR = 0,82 (IC 95 % : 0,52-1,29), p = 0,39 pT3 : RR = 0,91 (IC 95 % : 0,57-1,46), p = 0,70	n.d.
Flattery et coll. 2011 [345]	7 études	RR = 0,93 (IC 95 % : 0,70-1,22), p = 0,5838 pT2 : RR = 0,92 (IC 95 % : 0,63-1,34), p = 0,6769 pT3 : RR = 1,09 (IC 95 % : 0,69-1,72), p = 0,7111	n.d.

ICr : intervalle crédible; DMP : différence moyenne pondérée; HR : hazard ratio; OR : odds ratio; PR : prostatectomie radicale; RR : risque relatif.

1. Analyse par la méthode Bayésienne. P ≥ 0,95 est considéré comme statistiquement significatif.

2. Tiré de Robertson et coll. 2013 [357]

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Méta-analyses et revues systématiques d'études rétrospectives ayant évalué les effets indésirables d'une PRAR par rapport à une PRL**

Étude	n	Durée du séjour à l'hôpital/ Durée de l'opération (Différence moyenne pondérée : PRAR-PRO)	Complications périopératoires	Fonction urinaire	Fonction sexuelle
Robertson et coll. 2013 [357]	58 études	n.d.	Lésion d'organe : OR = 0,16 (ICr 95 % : 0,06-0,76), p1 = 0,99 en faveur de la PRAR	Incontinence urinaire OR = 0,55 (ICr 95 % : 0,09-2,84), p1 = 0,60 en faveur de la PRAR	n.d.
Moran et coll. 2013 [358]	9 études	Durée séjour : - 0,7 j (IC 95 % : 1,2- 0,1 j), p = 0,027 Durée opération : -24 min (IC 95 % : - 53 - 5 min), p = 0,104	Perte de sang DMP : -78,0 ml (IC 95 % : -199-43 ml) p = 0,205 en faveur de la PRAR Complications : RR = 1,0 (IC 95 % : 0,56-1,62), p = 0,861 en faveur de la PRO Transfusions : RR = 0,7 (IC 95 % : 0,31-1,39), p = 0,270 en faveur de la PRAR	Fonction urinaire à 1 an RR = 1,09 (IC 95 % : 1,02-1,17), p = 0,013 en faveur de la PRAR	À 1 an RR = 1,49 (IC 95 % : 0,60-3,73), p = 0,392 En faveur de la PRAR
Novara et coll. 2012 [350, 353-355]	4-7 études	Durée opération : - 34,78 min (IC 95 % : 1,36-70,93 min), p = 0,06	Perte de sang : DMP : 54,21 ml (IC 95 % : 75,17-183,59 ml), p = 0,41 Complications : OR = 1,4 (IC 95 % : 0,73-2,69), p = 0,31 Transfusions : OR = 2,56 (IC 95 % : 1,32-4,96), p = 0,005 Tous en faveur de la PRAR	OR = 1,53 (IC 95 % : 1,04-2,25) p = 0,03 en faveur de la PRAR	OR = 1,89 (IC 95 % : 0,70-5,05) p = 0,21 en faveur de la PRAR

**Méta-analyses et revues systématiques d'études rétrospectives ayant évalué les effets indésirables d'une PRAR par rapport à une PRL (suite)**

Étude	n	Durée du séjour à l'hôpital/ Durée de l'opération (Différence moyenne pondérée : PRAR-PRO)	Complications périopératoires	Fonction urinaire	Fonction sexuelle
Ho et coll. 2011 [351]	2-10 études	Durée séjour : -0,8 j (IC 95 % : 1,33-0,27 j), p = 0,003 Durée opération : -22,79 min (IC 95 % : -44,36-1,22 min), p = 0,04	Perte de sang : DMP : -89,52 ml (IC 95 % : 157,54-21,49 ml), p = 0,010 Complications : RR = 0,85 (IC 95 % : IC 95 % : 0,5-1,44), p = 0,54 Transfusions : RR = 0,54 (IC 95 % : 0,31-0,94), p = 0,03 Tous en faveur de la PRAR	À 3 mois : RR = 1,10 (IC 95 % : 0,90-1,34), p = 0,37 À 1 an : RR = 1,08 (IC 95 % : 0,99-1,18), p = 0,1 En faveur de la PRAR	n.d.
Flattery et coll. 2011 [345]	2-9 études	Durée séjour : -0,6 j (IC 95 % : 1,2-0,1 j), p = 0,0217 Durée opération : -24 min (IC 95 % : 51-3 min), p = 0,0795	Perte de sang : DMP : -72 ml (IC 95 % : -148-5 ml), p = 0,0656 Complications : RR = 0,96 (IC 95 % : 0,53-1,73), p = 0,8985 Transfusions : RR = 0,66 (IC 95 % : 0,32-1,36), p = 0,2604 Tous en faveur de la PRAR	À 3 mois : RR = 1,09 (IC 95 % : 0,98-1,21), p = 0,1232 À 6 mois : RR = 1,20 (IC 95 % : 1,08-1,34), p = 0,0011 À 1 an : RR = 1,09 (IC 95 % : 1,02-1,17), p = 0,0127 En faveur de la PRAR	RR = 1,68 (IC 95 % : 0,84-3,37), p = 0,1424 En faveur de la PRAR

ICr : intervalle crédible; DMP : différence moyenne pondérée; j : jour; min : minute; OR : odds ratio; PR : prostatectomie radicale; RR : risque relatif.

1. Analyse par la méthode Bayésienne.  $p \geq 0,95$  est considéré comme statistiquement significatif.

2. Tiré de Robertson et coll. 2013

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.



Une note informative rédigée par l'AETMIS en 2010 a estimé que la PRAR était similaire ou supérieure à la PRO ou à la PRL en ce qui a trait aux effets périopératoires immédiats (transfusions, marges chirurgicales, etc.) et intermédiaires (fonctions urinaire et érectile) [359].

Selon le NCCN, lorsqu'elle est effectuée par un chirurgien expérimenté, les résultats obtenus avec une prostatectomie radicale par laparoscopie et assistée par un robot sont comparables à ceux obtenus par une prostatectomie radicale ouverte [1]. L'EAU estime que la PRAR est associée à une perte de sang et un taux de transfusion inférieur par rapport à la PRO. Le taux de marges chirurgicales positives observé avec la PRAR est au moins équivalent à celui de la PRO, et il semble y avoir peu de différence en ce qui a trait aux complications périopératoires. L'EAU indique que l'avantage de la PRAR en ce qui a trait aux dysfonctions urinaire et érectile n'est pas clairement établi [252].

#### **RELATION ENTRE L'EXPÉRIENCE D'UN CHIRURGIEN ET LE RÉSULTAT DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE**

Il existe une relation entre l'expérience d'un chirurgien et le taux de marges chirurgicales positives. Certaines études suggèrent aussi un effet sur le taux de complications postprostatectomie. Il a été suggéré que le volume annuel minimal pour un chirurgien devrait se situer entre 20 et 50 chirurgies. Un plateau dans la courbe d'apprentissage de la PRO est atteint après 250 opérations. Pour la PRL et la PRAR, la courbe d'apprentissage est légèrement plus lente.

Le volume de patients traités par un chirurgien et le volume de patients traités par hôpital ont été associés à une meilleure efficacité de traitement dans de nombreuses maladies, particulièrement en chirurgie cardiaque, et dans les cas de chirurgie de cancer à haut risque. Pour ces maladies à taux de mortalité relativement élevé, les études ont démontré un avantage de survie chez les patients suivis par des chirurgiens traitant un grand volume de patients et dans les centres hospitaliers à haut volume [360, 361].

Des études similaires, principalement de cohortes rétrospectives, ont été faites dans le cas de la PR afin de déterminer si les patients traités par des chirurgiens ayant un haut volume de patients et traités dans des hôpitaux à volume élevé de chirurgies ont un avantage de survie. Elles ont également exploré d'autres résultats relatifs à l'efficacité comme l'incidence des complications, le taux de marges positives et le contrôle du cancer de la prostate. Barocas et coll. ont fait en 2010 une revue de la littérature pour déterminer l'effet du volume de patients traités par un chirurgien sur l'efficacité de la PR. Huit études ont été répertoriées et aucune n'était randomisée [362-370]. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques de ces études. La plupart des études semblent démontrer que l'expérience du chirurgien est un indicateur de qualité en ce qui concerne la PR.

**Études ayant évalué l'efficacité de la prostatectomie radicale en fonction du volume de patients traités annuellement par un chirurgien**

Étude	n	Population à l'étude	Définition du volume	Complication périopératoire	Autre variable
Begg et coll. 2002 [363]	10 737	SEER–Medicare 1992–1996	Bas : 1 – 10 Intermédiaire : 11 – 19 Élevé : 20 – 32 Très élevé : 33 – 121	Bas vs très élevé 32 % vs 26 %, p < 0,001	Complication urinaire Bas vs très élevé Long terme : 20 % vs 16 %, p = 0,04 Tardive 28 % vs 20 %, p = 0,001
Hu et coll. 2003 [367]	2 292	Center for Medicare and Medicaid Services 1997–1998	Bas : < 40 / an Élevé : > 40 / an	Élevé = ↓ complications p < 0,05	Complication urinaire Différence non significative
Eastham et coll. 2003 [365]	4 629	Memorial Sloan-Kettering and Baylor 1983–2002	Variable continue	n.d.	Marges positives ↓ avec l'expérience p = 0,01
Chun et coll. 2006 [364]	2 402	Établissement unique 1996–2004	Variable continue	n.d.	Marges positives ↓ avec volume élevé
Vickers et coll. 2007 [369]	7 765	Quatre établissements 1987–2003	Bas : < 50 / an Intermédiaire bas : 50 – 99 Intermédiaire : 100 – 249 Intermédiaire élevé : 250 – 999 Très élevé : > 1 000 <sup>1</sup>	n.d.	Récidive biochimique Bas vs intermédiaire élevé 17,9 contre 10,7 % p < 0,001
Alibhai et coll. 2008 [362]	25 404	Institut canadien d'information sur la santé, 1990–2001	Variable continue	Doubler le volume = ↓ de 16 % p < 0,001	n.d.

**Études ayant évalué l'efficacité de la prostatectomie radicale en fonction du volume de patients traités annuellement par un chirurgien (suite)**

Étude	n	Population à l'étude	Définition du volume	Complication périopératoire	Autre variable
Gooden et coll. 2008 [366]	8 349	SEER–Medicare 1993–1999	Bas : 1 – 9 Intermédiaire : 10 – 19 Élevé : 20 – 77 <sup>2</sup>	n.d.	Survie sans récurrence Bas, intermédiaire, élevé 60 mois, 61 mois, 73 mois
Raman et coll. 2008 [368]	1 020	Établissement unique 2002–2007	Variable continue	n.d.	n.d.
Vesey et coll. 2012 [371]	8 032	British Association of Urological Surgeons (BAUS) Section of Oncology Complex Operations Database	< 5 à > 40 cas, par tranches de 5	↓ après 15 cas	Marges positives : ↓ après 25 cas Taux de rechute : ↓ après 15 cas Récurrence biochimique : ↓ après 20 cas

↓ : diminution; n.d. : non disponible; vs : versus.

1. Expérience du chirurgien avant l'intervention.
2. Expérience du chirurgien dans les deux ans précédant l'intervention.

Modifié de Barocas et coll. [370].

À la suite de l'analyse de ces résultats, il a été mentionné que le volume annuel d'un chirurgien devrait minimalement se situer entre 20 et 50 PR, bien qu'il n'y ait pas de consensus international sur la question [371-373]. Une autre revue systématique publiée en 2013 a corroboré les résultats obtenus par ces études. Trinh et coll. ont répertorié 33 études qui ont évalué l'effet du volume annuel de chirurgies sur les résultats périopératoires et sur la survie [374]. Les auteurs concluent qu'il y a des preuves indéniables de la relation entre la quantité de chirurgies effectuées par un chirurgien, les

résultats oncologiques (marges positives, thérapie subséquente et survie sans récurrence) et les complications à la suite d'une prostatectomie radicale.

Une étude prospective a évalué en 2013 la présence de marges positives et de l'incontinence urinaire en fonction du volume annuel de patients traités par les chirurgiens dans 17 départements de la Norvège [372]. Au total, 521 patients ont été inclus dans cette étude. Ils ont été opérés par PR ouverte (PRO) ou à l'aide d'un robot (prostatectomie radicale assistée par robot, PARP). Ils ont été répartis en fonction du volume annuel de

patients traités par le chirurgien (faible : < 20 patients, n = 25 chirurgiens; intermédiaire : entre 20 et 50 patients, n = 10 chirurgiens; élevé : > 50 patients, n = 6 chirurgiens). Tous les chirurgiens du groupe de faible volume ont fait une PRO tandis que tous les chirurgiens du groupe à volume élevé ont fait une PARP. Quatre chirurgiens du groupe intermédiaire ont fait des PRO tandis que six ont fait des PARP. Les groupes étaient bien équilibrés, exception faite d'un plus grand nombre de patients avec un score de Gleason  $\geq 7$  dans le groupe intermédiaire.

Une différence significative a été notée au en ce qui a trait au taux de marges positives en fonction du volume de patients traités pour la population en général, et spécifiquement pour les stades T2 et T3 (faible : 44 %, intermédiaire : 28 %, élevé : 18 %,  $p < 0,001$ ; T2 : faible : 30 %, intermédiaire : 21 %, élevé : 8 %,  $p < 0,001$ ; T3 : faible : 68 %, intermédiaire : 42 %, élevé : 36 %,  $p = 0,01$ ) (élevé en comparaison avec intermédiaire : OR = 1,83 [IC 95 % : 1,02-3,30],  $p = 0,043$ ; élevé en comparaison avec faible : OR = 3,73 [IC 95 % : 2,25-6,17],  $p < 0,001$ ). Aucune différence significative n'a été notée concernant l'incontinence urinaire (problème de sévère à modéré : faible : 18 %, intermédiaire : 17 %, élevé : 20 %,  $p = 0,750$ ) (élevé en comparaison avec intermédiaire : OR = 0,96 [IC 95 % : 0,58 - 1,59],  $p = 0,885$ ; élevé en comparaison avec faible : OR = 0,71 [IC 95 % : 0,45-1,12],  $p = 0,140$ ). Compte tenu de ces résultats, les auteurs suggèrent que le volume annuel de prostatectomies radicales d'un chirurgien soit au-delà de 50 opérations [372].

### **Courbe d'apprentissage**

L'étude de Vickers et coll. a montré qu'un plateau de la courbe d'apprentissage est atteint après un total de 250 opérations (n = 7 765, récurrence à 5 ans : 17,9 % et 10,7 % pour les patients traités par un chirurgien ayant effectué respectivement 10 et 250 chirurgies) [369]. La PRL aurait une courbe d'apprentissage plus lente que la PRO ( $p < 0,001$ ) [375]. Des taux de récurrence à 5 ans de 17 %, 16 % et 9 % ont été observés chez les patients traités par un chirurgien ayant effectué, respectivement, 10, 250 et 750 PRL.

De manière similaire, une courbe d'apprentissage plus lente pour la PRAR a été rapportée [376, 377]. Thompson et coll. ont publié les résultats d'une étude prospective évaluant la courbe d'apprentissage de la PRAR par un seul chirurgien ayant effectué 3 000 PRO (n = 1 552) [377]. En analyse multivariée, le risque de marges positives pour les tumeurs pT2 a été initialement plus élevé que pour une PRO, mais il est devenu inférieur après 108 PRAR et il a été de 55 % inférieur après 866 chirurgies (OR = 0,45 [IC 95 % : 0,22-0,92]). Pour les tumeurs pT3-4, un plateau a été atteint après 200 à 300 chirurgies. Les scores des fonctions sexuelle et urinaire ont atteint un plateau entre 600 et 800 chirurgies. Davis et coll. ont analysé la courbe d'apprentissage en fonction du nombre d'interventions réalisées [378]. Au total, 71 312 PR effectuées dans 300 hôpitaux américains par 3 739 chirurgiens entre les années 2004 et 2010 ont été retenues. Une diminution des taux de conversion, des complications et du temps de chirurgie a été observée en fonction de l'expérience du chirurgien ( $p < 0,0001$  pour les trois). Le tableau suivant résume les principaux résultats obtenus.

**Courbe d'apprentissage pour la PRAR en fonction de l'expérience du chirurgien**

Variables	Nombre de cas					
	25 n = 5 650	50 n = 4 208	75 n = 2 638	100 n = 1 914	125 n = 1 496	150 n = 1 128
Conversion, n (%)	64 (1,13)	20 (0,48)	11 (0,42)	6 (0,31)	3 (0,20)	2 (0,18)
Durée de la chirurgie, h (+/-)	5,0 (1,84)	4,5 (1,45)	4,3 (1,36)	4,1 (1,15)	4,0 (1,02)	3,9 (1,03)
Complications, n (%)	664 (11,75)	423 (10,05)	239 (9,06)	171 (8,93)	129 (8,62)	101 (8,5)

*h : heure  
 Adapté de Davis et coll. [378].*

Une revue systématique publiée par Abboudi et coll. indique que les chirurgiens ayant une expérience de PRO et de PRL ont une courbe d'apprentissage de la PRAR de 250 et de 100 à 300 cas, respectivement, alors que les chirurgiens sans une telle expérience ont une courbe de 40 cas en ce qui a trait à la durée de l'opération et de 200 cas pour ce qui est des marges chirurgicales [379]. La méta-analyse de Robertson et coll. suggère qu'il n'y aurait pas de différence significative des courbes d'apprentissage des chirurgiens entre la PRAR et la PRL [357].

**UTILISATION DE L'IRM POUR LA PLANIFICATION DE LA PR**

L'IRM est un outil relativement peu performant pour la détection d'un envahissement extraprostatique en raison de sa faible sensibilité. Dans un contexte de prise de décision portant sur l'utilisation ou non d'une technique d'épargne nerveuse, l'IRM peut être considérée. Un plus grand

nombre d'études seront toutefois nécessaires pour que cette méthode soit intégrée systématiquement à la pratique de la planification chirurgicale.

L'intérêt de l'IRM pour la planification de la chirurgie réside principalement dans sa capacité à déterminer si la tumeur est confinée à la prostate. L'information sur cette caractéristique peut permettre de déterminer si une technique d'épargne nerveuse peut être considérée. L'EAU a répertorié des études ayant évalué la performance de l'IRM pour la détection d'un envahissement extracapsulaire (17 études), pour la détection d'un envahissement des vésicules séminales (13 études) et pour la prédiction d'un stade  $\geq$  pT3 (envahissement extracapsulaire + envahissement des vésicules séminales, 13 études). Dans ces trois indications, la sensibilité de l'IRM a été relativement faible avec des résultats variant généralement entre 22 et 82 %, 0 et 71 % et 26 et 71 %, respectivement. La spécificité a toutefois été meilleure avec des résultats variant dans l'ensemble entre 61 et 100 %, 62 et 100 % et 62 et 100 %, respectivement dans les mêmes indications [252]. La

performance semble meilleure avec l'augmentation du degré de l'envahissement extraprostatique de la tumeur. En effet, Jager et coll. ont montré que la sensibilité de l'IRM à détecter une pénétration < 1 mm était de 14 % alors qu'elle était de 71 % si la pénétration était > 1 mm [380]. Dans une autre étude, en utilisant la classification de l'envahissement capsulaire d'Epstein, qui caractérise les tumeurs selon un envahissement focal (microscopique) ou établi (macroscopique), Cornud et coll. ont montré que la sensibilité, la spécificité et la précision de l'IRM à prédire un stade pT3 était de 62 %, 95 % et 88 %, respectivement, en présence d'un envahissement extracapsulaire établi, comparativement à 40 %, 95 % et 76 % pour tous types de tumeurs pT3 (pénétrations focale et établie) [208]. La sensibilité de l'IRM à détecter l'envahissement capsulaire focal a été nulle (0 %). Ces résultats suggèrent que l'IRM est moyennement performante pour détecter l'envahissement extraprostatique macroscopique et qu'elle est médiocre pour la détection de l'envahissement microscopique.

Dans une étude prospective, Panebianco et coll. ont évalué l'utilisation de l'IRM pour aider à la prise de décision d'effectuer ou non une PR avec épargne nerveuse chez des patients pour qui une chirurgie d'épargne nerveuse bilatérale avait été planifiée préalablement à l'imagerie, sur la base de l'évaluation clinique (n = 105) [381]. En fonction des résultats de l'IRM, le plan d'effectuer une PR avec épargne nerveuse bilatérale a été maintenu chez 73 patients (69,5 %) et un changement de la planification pour une PR avec épargne nerveuse unilatérale ou sans épargne nerveuse a été apporté chez 21 (20 %) et 11 (10,5 %) patients, respectivement. La PR avec épargne nerveuse était jugée appropriée si, à l'examen pathologique, il n'y avait pas d'envahissement extracapsulaire dans la

région postérolatérale correspondante et si la marge adjacente était négative. La résection sans épargne nerveuse était jugée appropriée en présence d'un envahissement extracapsulaire ou d'une atteinte partielle de la capsule adjacente au nerf de la région correspondante. Sur la base des résultats d'IRM, la décision de faire une PR avec épargne nerveuse bilatérale a été appropriée pour 95,9 % des patients, celle de faire une épargne unilatérale, pour 87,5 % des patients, et celle d'éviter l'épargne nerveuse, pour 72,7 % des patients.

### **RÉÉVALUATION DU RISQUE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE**

À la suite d'une PR, une réévaluation du risque doit être faite à l'aide des nouvelles données connues, en particulier celles provenant de l'examen pathologique du spécimen chirurgical. En fonction de la présence de certains facteurs de risque, un traitement adjuvant doit être envisagé. Dans quelques études, rétrospectives pour la plupart, des analyses multivariées ont été réalisées afin de déterminer les facteurs de risque indépendants de récurrence biochimique, de récurrence locale et de récurrence biochimique ou locale (tableau ci-dessous). **Les facteurs de risque significatifs identifiés sont les suivants : la marge chirurgicale positive, l'envahissement extracapsulaire, l'envahissement des vésicules séminales, le stade pathologique N+, les grades peu différenciés et le maintien de l'APS à un niveau > 0,2 ng/ml après la chirurgie.** La radiothérapie et la privation androgénique sont les options utilisées, selon les facteurs de risque identifiés (voir sections : [Radiothérapie adjuvante à la suite d'une prostatectomie radicale](#) et [Privation androgénique à la suite d'une prostatectomie radicale](#)).

**Facteurs de risque pathologiques indépendants à la suite d'une prostatectomie radicale**

Facteur de risque	Risque	Valeur p	Référence
<b>Récidive biochimique</b>			
Marge positive étendue	HR = 5,358 (IC 95 % : 1,47-19,52)	0,01	[382]
Marge positive	HR = 1,66 (IC 95 % : 1,17-2,38)	0,005	[383]
Envahissement extracapsulaire <sup>1</sup> niveau 3 établi vs 0, 1, 2	RR = 3,88 (IC 95 % : 2,32-6,49)	0,001	[384]
Envahissement extracapsulaire <sup>1</sup> niveau 3 focal vs 0, 1, 2	RR = 2,03 (IC 95 % : 1,12-3,65)	0,019	[384]
Envahissement extracapsulaire <sup>1</sup> niveau 3 établi	---	0,002	[385]
Envahissement extracapsulaire	---	< 0,0005	[383]
pN+	RR = 2,55 (IC 95 % : 1,64-3,97)	0,001	[384]
	---	< 0,0005	[383]
Envahissement des vésicules séminales	RR = 2,00 (IC 95 % : 1,3-3,06)	0,002	[384]
	---	< 0,0005	[383]
Envahissement des vésicules séminales vs envahissement extracapsulaire	RR = 2,43 (IC 95 % : 1,65-3,59)	0,0000083	[386]
Score de Gleason	RR = 2,01 (IC 95 % : 1,64-2,49)	0,001	[384]
Score de Gleason > 7	---	0,017	[385]
<b>Récidive locale</b>			
Marge positive	---	0,0015	[387]
Score de Gleason 8-10	---	0,0007	[387]
<b>Récidive clinique ou biochimique</b>			
APS postchirurgical (≤ 3 semaines), > 0,2 ng/ml	HR = 1,95 (IC 95 % : 1,47-2,6)	< 0,0001	[388]
Envahissement des vésicules séminales	HR = 1,92 (IC 95 % : 1,42-2,59)	< 0,0001	[388]
Marge positive	HR = 1,54 (IC 95 % : 1,14-2,08)	0,0046	[388]
Grade de l'OMS, G1 vs G2 vs G3	HR = 1,51 (IC 95 % : 1,19-1,92)	0,0008	[388]

APS : antigène prostatique spécifique; OMS : Organisation mondiale de la santé.

1. Niveaux d'envahissement capsulaire basés sur les critères d'Epstein et coll. [389].

### **PRIVATION ANDROGÉNIQUE NÉOADJUVANTE AVANT UNE PROSTATECTOMIE RADICALE**

La privation androgénique néoadjuvante entraîne une augmentation du taux de cancer confiné à la prostate, une diminution du taux d'extension extracapsulaire et du taux de marges chirurgicales positives. Par contre, aucun bénéfice n'a été observé concernant la survie globale.

Une revue sur l'utilisation d'un traitement néoadjuvant avant une PR chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé a été faite par McKay et coll. en 2013 [390]. Le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé demande un contrôle local de la maladie primaire et la nécessité d'un contrôle systémique de la maladie métastatique microscopique. L'objectif principal des traitements néoadjuvant et adjuvant est d'améliorer la survie à long terme des patients. Contrairement à la thérapie adjuvante, le traitement néoadjuvant a l'avantage de diminuer le stade d'un cancer localement avancé de manière à faciliter la résection chirurgicale.

Le tableau suivant présente les principales études ayant utilisé la privation androgénique néoadjuvante avant une PR. La majorité de ces études montrent que l'utilisation de la privation androgénique néoadjuvante entraîne une augmentation du taux de cancer confiné à la prostate, une diminution du taux d'extension extracapsulaire et du taux de marges chirurgicales positives. Par contre, aucun bénéfice n'a été observé relativement à la survie globale. La majorité des études n'avaient pas une

puissance suffisante pour montrer une différence concernant la survie sans récurrence biochimique [391]. La courte durée du traitement avant la PR (3 mois) pourrait expliquer l'absence de différence significative quant à la survie globale. Il est important de mentionner que la plupart de ces études ont été menées avant la mise en place de critères spécifiques pour l'évaluation et la catégorisation du risque. Cela a pour conséquence que les patients inclus dans ces études sont très hétérogènes. De plus, une variabilité relativement à la privation androgénique a aussi été notée (traitement unique ou blocage androgénique total selon les études).



### Études ayant évalué l'efficacité de la privation androgénique néoadjuvante avant une PR pour le traitement du cancer de la prostate métastatique à risque élevé

Étude	n	Stade clinique	Privation androgénique	Taux de marges positives (PR + PANéo vs PR seule)	Taux de réponse pathologique complète (PR + PANéo vs PR seule)	Survie sans progression (PR + PANéo vs PR seule)	Survie globale (PR + PANéo vs PR seule)
Dalkin et coll. 1996 [392]	56	T1c-T2b	G x 3 mois vs Placebo	18 vs 14 %	n.d.	n.d.	n.d.
Labrie et coll. 1997 [393]	161	T2-T3	L + F x 3 mois vs Placebo	7,8 vs 33,8 %	6,7 vs 0 %	n.d.	n.d.
Fair et coll. 1999 [394]	140	T1-T3	L + F x 3 mois vs Placebo	19 vs 37 %	n.d.	Aucune différence	n.d.
Van Der Kwast et coll. 1999 [395]	47	T1-T3	L + F x 3 mois vs L + F x 6 mois	27,8 % (3 mois) vs 9,1 % (6 mois)	0 % (3 mois) vs 9 % (6 mois)	n.d.	n.d.
Schulman et coll. 2000 [396]	402	T2-T3	G + F x 3 mois vs Placebo	13 vs 37% (T2) 42 vs 61 % (T3)	n.d.	74 vs 67 %	93 vs 95 %
Gleave et coll. 2001 [397]	547	T1b-T2	L + F x 3 mois vs L + F x 8 mois	23 % (3 mois) vs 12 % (8 mois)	5,1 % (3 mois) vs 9,3 % (8 mois)	n.d.	n.d.
Soloway et coll. 2002 [398]	303	T2b	L + F x 3 mois vs Placebo	18 vs 48 %	n.d.	64,8 vs 67,6 %	n.d.
Selli et coll. 2002 [399]	431	T2-T3	G + B x 3 mois vs Placebo G + B x 6 mois vs Placebo	27,9 vs 53,1 % (3 mois) 29,7 vs 53,1 % (6 mois)	n.d.	n.d.	n.d.

**Études ayant évalué l'efficacité de la privation androgénique néoadjuvante avant une PR pour le traitement du cancer de la prostate métastatique à risque élevé (suite)**

Étude	n	Stade clinique	Privation androgénique	Taux de marges positives (PR + PANéo vs PR seule)	Taux de réponse pathologique complète (PR + PANéo vs PR seule)	Survie sans progression (PR + PANéo vs PR seule)	Survie globale (PR + PANéo vs PR seule)
Aus et coll. 2002 [400]	126	T1b-T3a	T x 3 mois vs Placebo	<b>23,6 vs 45,5 %</b>	n.d.	49,8 vs 51,5 %	Aucune différence
Klotz et coll. 2003 [401]	213	T1b-T2	T x 3 mois vs Placebo	<b>28 vs 65 %</b>	0 vs 0 %	60,2 vs 68,2 % APS > 20 ng/ml : <b>30,5 vs 18,8 %</b>	88,4 vs 93,9 %
Prezioso et coll. 2004 [402]	167	T1b-T2b	L + C x 3 mois vs Placebo	39 vs 60 %	n.d.	n.d.	n.d.
Gravina et coll. 2007 [403]	119	T2-T3a	B x 3 mois vs Placebo	13,1 vs 34,5 %	n.d.	n.d.	n.d.
Yee et coll. 2009 [404]	148	T1b-T3	G + F x 3 mois vs Placebo	<b>19 vs 38 %</b>	n.d.	80 vs 78 %	n.d.

B : bicalutamide; C : acétate de cyprotérone; F : flutamide; G : goséréline; L : leuprolide; n.d. : non disponible; PANéo : privation androgénique néoadjuvante; T : triptoréline; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Tiré de [390].

Shelly et coll. ont publié les résultats d'une méta-analyse incluant dix études qui ont analysé l'efficacité d'une privation androgénique néoadjuvante avant une PR [392, 393, 395-402]. Les auteurs ont montré que le traitement n'a pas amélioré la survie globale et la survie sans maladie (survie globale : RR = 1,00 [IC 95 % : 0,97-1,04], p = 0,95; survie sans maladie : RR = 1,04 [IC 95 % : 0,93-1,16], p = 0,48) [405]. Par contre, une différence significative a été observée pour la réduction du taux de marges positives (RR = 0,49 [IC 95 % : 0,42-0,56], p < 0,00001), un meilleur confinement du cancer dans la prostate (RR = 1,63 [IC 95 % : 1,37-1,95], p < 0,0001) et la diminution de l'envahissement ganglionnaire (RR = 0,49 [IC 95 % : 0,42-0,56], p < 0,02).

Une diminution significative du taux de marges positives et un meilleur confinement du cancer à la prostate ont été obtenus par un traitement néoadjuvant de 6 mois par rapport à un traitement de 3 mois (taux de marges positives : RR = 0,63 [IC 95 % : 0,48-0,84], p = 0,002); confinement à la prostate : RR = 1,14 [IC 95 % : 1,02-1,27], p = 0,02).

Des essais sont présentement en cours pour évaluer l'efficacité d'autres traitements de privation androgénique néoadjuvante chez des patients atteints du cancer de la prostate à risque élevé. Le tableau suivant résume les caractéristiques de ces études.

**Études en cours évaluant une privation androgénique néoadjuvante avant une prostatectomie radicale**

Traitement	n	Type d'étude	Numéro de l'étude (clinicaltrial.gov)
Abiratérone + agoniste LHRH vs agoniste LHRH seul	66	Phase II	NCT01088529
Torémifène	78	Phase II	NCT00020735
Finastéride	200	Phase II	NCT00438464
Degarelix vs degarelix + bicalutamide vs BAT	39	Phase II	NCT01674270
Degarelix	45	Phase II	NCT01542021
Degarelix	40	Phase 0	NCT01852864
Estradiol	n.d.	Phase II	NCT00167648
Bicalutamide	86	Phase II	NCT00418080
Enzalutamide (MDV3100)	50	Phase II	NCT01547299

BAT : blocage androgénique total; n.d. : non disponible.  
 Tiré de [406].

### **RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE**

La radiothérapie adjuvante a été étudiée chez des patients qui, à la suite d'une prostatectomie radicale, présentaient au moins l'un des facteurs de risque pathologiques suivants : marge chirurgicale positive, envahissement extracapsulaire ou envahissement des vésicules séminales. La radiothérapie adjuvante a été associée à une meilleure survie sans progression biochimique et biochimique/clinique, et à une meilleure survie sans métastase à distance. Les données sur la survie sans progression clinique et sur la survie globale ne sont toutefois pas concordantes d'une étude à l'autre. En ce qui a trait à l'innocuité, la radiothérapie adjuvante à la suite de la chirurgie est associée à plus de toxicités de tous grades que la chirurgie seule, mais les toxicités de grade 3, bien que significativement plus élevées, demeurent relativement peu fréquentes. Les principales toxicités associées à la radiothérapie ont touché les fonctions urinaire et intestinale. Malgré des symptômes intestinaux (transitoires) et urinaires plus marqués chez les patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante, le score de qualité de vie globale est passé de moins favorable à 6 semaines à plus favorable à 5 ans par rapport à celui des patients en observation. Bien que le grade peu différencié ait aussi été identifié comme facteur de risque de récurrence, l'efficacité de la radiothérapie adjuvante en présence de ce facteur n'a pas été évaluée formellement dans ces études.

Études randomisées. La radiothérapie adjuvante, administrée à la suite d'une PR, a été évaluée dans trois études randomisées (tableau ci-dessous)

[386, 407-409]. Les critères de sélection des études EORTC-22911 et SWOG-8794 étaient similaires, à l'exception du statut de performance et de l'âge, l'étude du SWOG ayant accepté des patients en moins bonne condition physique et d'âge plus avancé [407, 409]. L'étude ARO a pour sa part accepté des patients aux caractéristiques similaires à ceux de l'étude de l'EORTC, mais elle a exclu, après randomisation, les patients dont le niveau de l'APS était au-dessus du seuil de détection (78 patients exclus) [386]. Les auteurs de cette étude n'ont pas fait la démonstration que les groupes étaient toujours équilibrés à la suite de ces exclusions. De plus, 34 patients parmi les 149 restants dans le groupe radiothérapie n'ont pas reçu de radiothérapie. Ultiment, seulement 114 patients du groupe expérimental ont reçu de la radiothérapie. Le critère d'évaluation primaire des études EORTC 22911 et ARO était la survie sans progression biochimique, alors que celui de l'étude SWOG 8794 était la survie sans métastase.

En ce qui a trait aux critères d'évaluation primaires, les trois études randomisées ont montré que la radiothérapie adjuvante réduit d'environ 50 % le risque de progression biochimique ou de mortalité par rapport à l'observation et l'étude SWOG 8794 a démontré une réduction significative du risque de l'occurrence de métastase ou de décès en faveur de la radiothérapie adjuvante (tableau ci-dessous). Les études ARO et EORTC 22911 n'ont pas été en mesure de confirmer le bénéfice de survie sans métastase observé dans l'étude SWOG 8794, bien que ce critère ait été défini comme secondaire dans l'étude ARO et qu'il n'ait pas fait partie de ceux énoncés dans l'étude EORTC 22911. De même, un bénéfice de survie

globale n'a été atteint que dans l'étude du SWOG. La survie sans progression clinique a été significativement prolongée par la radiothérapie adjuvante dans l'étude du SWOG et le seuil de signification pour le même bénéfice n'a pas été atteint dans l'étude de l'EORTC. Par ailleurs, l'étude SWOG-8794 a démontré que le délai jusqu'à l'amorce d'une thérapie par privation androgénique était plus long dans le groupe radiothérapie adjuvante que dans le groupe observation (à 5 ans : 10 % contre 21 %; HR = 0,45 [IC 95 % : 0,29-0,68],  $p < 0,001$ ).

Les doses utilisées dans les études randomisées ont été de 60 à 64 Gy. Au Québec, une dose de 66 Gy est généralement utilisée pour la radiothérapie adjuvante et, de l'avis d'experts, des doses inférieures à 64 Gy ne devraient généralement pas être utilisées. Indirectement, des analyses multivariées réalisées à partir de données rétrospectives ont montré que de meilleurs résultats de survie sans maladie étaient obtenus avec l'utilisation de doses > 64,8-65 Gy lors d'un traitement de sauvetage postprostatectomie [410, 411].

### Études de phase III randomisées ayant comparé la radiothérapie adjuvante à l'observation à la suite d'une prostatectomie radicale

Étude (n) [suivi médian]	Sélection des patients	Dose totale RT/ no. fx	Tx de sauvetage, groupe obs.	SSPB (RT vs obs.)	SSPC (RT vs obs.)	Métastase à distance (RT vs obs.)	Survie globale (RT vs obs.)
Bolla et coll. 2005 et 2012, EORTC-22911 [407, 412] (n = 1 005) [10,6 ans]	-Âge : ≤ 75 ans -SP-OMS : 0-1 -cT0-3N0M0 -pT2-3N0 -≥ 1 facteur risque <sup>1</sup>	60 Gy/30 fx	Total : 84 % RT : 56,4 % Castration chimique ou chir. : 22,9 %	HR2 = 0,49 (IC 95 % : 0,41- 0,59) p < 0,0001	HR = 0,81 (IC 95 % : 0,65- 1,01) p = 0,054	HR = 0,99 (IC 95 % : 0,67- 1,44) p = 0,94	HR = 1,18 (IC 95 % : 0,91-1,53) p = 0,2
Thompson et coll. 2006 et 2009, SWOG-8794 [408, 409] (n = 425) [12,6 ans]	-SP-SWOG : 0-2 -pT3 -≥ 1 facteur risque <sup>1</sup>	60-64 Gy/ 30-32 fx	RT : 30,1 %	HR = 0,43 (IC 95 % : 0,31- 0,58) p < 0,001	HR = 0,62 (IC 95 % : 0,46- 0,82) p = 0,001	HR3 = 0,71 (IC 95 % : 0,54- 0,94) p = 0,016	HR = 0,72 (IC 95 % : 0,55- 0,96) p = 0,023
Wielgel et coll. 2009, ARO [386] (n = 385) [4,5 ans]	-Âge : < 76 ans -SP-OMS : 0-1 -pT3-4N0 -APS non détectable postPR <sup>4</sup>	60 Gy/30 fx	n.d.	HR = 0,53 (IC 95 % : 0,37- 0,79) p = 0,0015	n.d.	À l'analyse : 2 % vs 3,1 %	À l'analyse : 3,4 % vs 5 %

Chir. : chirurgicale; n.d. : non disponible; no. fx. : nombre de fractions; obs. : observation; PR : prostatectomie radicale; pts : patients; RT : radiothérapie; SP-OMS : statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé; SP-SWOG : statut de performance du Southwest Oncology Group; SSPB : survie sans progression biochimique; SSPC : survie sans progression clinique; Tx : traitement; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

- Facteurs de risque : dépassement capsulaire, marges chirurgicales positives et envahissement des vésicules séminales.
- Le critère était la survie sans progression biochimique et il comprend la progression de l'APS, la progression clinique ou le décès.
- Le critère était la survie sans métastase à distance.
- La randomisation a été faite avant l'exclusion de 78 patients chez qui l'APS a atteint un niveau détectable.

*Méta-analyses.* Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration a été publiée en 2011, avant la dernière mise à jour de l'étude de l'EORTC publiée en 2012 (3 études [celles tableau précédent]; n maximal = 1 737) [413]. Par conséquent, tous les résultats évalués à 10 ans n'ont tenu compte que de l'étude SWOG-8794. À 5 ans, la radiothérapie a été associée à une réduction significative du risque de récurrence biochimique (différence de risque [DR] = - 0,15 [IC 95 % : - 0,2 à - 0,11]) et du risque de récurrence locale (DR = - 0,1 [IC 95 % : - 0,13 à - 0,06]). Au même temps de référence, le risque de mortalité (DR = - 0,00 [IC 95 % : - 0,03 à + 0,02]) et le risque de l'occurrence de métastases à distance (DR = - 0,01 [IC 95 % : - 0,03 à + 0,01]) n'ont pas été significativement réduits par la radiothérapie adjuvante comparativement à l'observation. À 10 ans, faute de pouvoir réaliser une méta-analyse avec les seules données de l'étude SWOG-8794, des différences de risque ont été calculées entre la radiothérapie adjuvante et l'observation. La radiothérapie adjuvante a significativement réduit le risque de récurrence biochimique (DR = - 0,29 [IC 95 % : - 0,39 à - 0,19]), le risque de récurrence locale (DR = - 0,14 [IC 95 % : - 0,21 à - 0,07]), le risque de mortalité (DR = - 0,11 [IC 95 % : - 0,2 à - 0,02]) et le risque de métastase à distance (DR = - 0,11 [IC 95 % : - 0,2 à - 0,01]). Un guide de pratique clinique conjoint de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) et de l'American Urological Association (AUA) a été publié en 2013 [414]. Dans ce guide, on présente une méta-analyse réalisée pour évaluer le risque de récurrence biochimique associé à la radiothérapie adjuvante comparativement à la chirurgie seule (utilisation des valeurs les plus à jour des études indiquées ci-dessus). La radiothérapie

adjuvante est associée à une réduction du risque de récurrence biochimique (HR = 0,48 [IC 95 % : 0,42-0,56],  $p < 0,00001$ ). Les autres critères d'évaluation n'ont pas fait l'objet d'une méta-analyse.

Au *Genitourinary Cancers Symposium* de l'ASCO de 2015, Shaikh et coll. ont rapporté, sous forme d'abrégé, les résultats de méta-analyses réalisées à partir des trois études présentées dans le tableau précédent [415]. La radiothérapie adjuvante a été associée à une réduction du risque de survie sans métastase à distance à 10 ans (OR = 0,77 [IC 95 % : 0,62-0,96],  $p = 0,02$ ) et à une plus grande toxicité de grade  $\geq 2$  d'origine gastro-intestinale (radiothérapie adjuvante : 2,5 % contre observation : 1,1 %,  $p = 0,04$ ) et génito-urinaire (17,1 % contre 10,3 %,  $p = 0,0004$ ), mais pas à une amélioration de la survie globale à 10 ans (résultats du tableau : OR = 1,02 [IC 95 % : 0,67-1,57],  $p = 0,91$ ; résultat du texte différent : OR = 0,98 [IC 95 % : 0,64-1,49],  $p = 0,91$ ).

*Analyses de sous-groupes.* Toutes les études randomisées discutées ci-dessus ont réalisé des analyses de sous-groupes exploratoires non planifiées (*a posteriori*) en fonction de certains critères cliniques et pathologiques [386, 407, 409]. Dans l'étude ARO, l'effet de la radiothérapie adjuvante dans le sous-groupe marges négatives a été quasi nul (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,47-1,93]) [386]. Dans l'étude SWOG-8794, un effet marginal du traitement sur la survie sans métastase à distance a été observé dans le sous-groupe score de Gleason 2-6 (valeurs numériques non disponibles) [409]. Finalement, dans la dernière mise à jour de l'étude EORTC-22911, alors que tous les

sous-groupes ont bénéficié de la thérapie au regard de la survie sans récurrence biochimique/clinique, aucun effet notable sur la survie sans récurrence clinique n'a été observé dans les sous-groupes R0, et un effet délétère de la radiothérapie a même été mis en évidence pour le sous-groupe  $\geq 70$  ans (HR = 1,78 [IC 95 % : 1,14-2,78]) [407]. Pour ce qui est de la survie globale, un effet délétère significatif a été observé dans les sous-groupes R0 et dans le sous-groupe  $\geq 70$  ans. Par ailleurs, à l'aide de facteurs de risque pathologiques et des données de l'étude EORTC-22911, Collette et coll. ont proposé une classification pathologique en trois groupes de risque : faible, intermédiaire et élevé [388]. Leurs analyses de sous-groupes ont démontré que la radiothérapie adjuvante était bénéfique pour les patients appartenant aux trois catégories de risque. Il est à noter que ces analyses doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du fait qu'elle n'ont pas été planifiée préalablement, que l'échantillonnage des sous-groupes était parfois petit (ARO, marge - : n = 48 et 61 [386]; EORTC-22911, âge  $\geq 70$  ans : n = 94 et 102 [407]) et qu'aucune stratification n'a été faite à la randomisation en fonction du score de Gleason [409] ou de l'âge [407].

*Innocuité.* En ce qui a trait à l'innocuité, les trois études randomisées discutées ci-dessus ont montré que la chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante était associée à plus d'effets indésirables que la chirurgie seule [386, 407-409]. Dans l'étude ARO, plus de toxicités urinaires et digestives de grade  $\geq 1$  sont survenues dans le groupe radiothérapie (21,9 % contre 3,7 %,  $p < 0,0001$ ) [386]. Des toxicités d'origine génito-urinaire et gastro-

intestinale de grade 2 ont été observées respectivement, chez 3 et 2 patients du groupe radiothérapie. Un seul patient a souffert de toxicité de grade 3, reliée à la vessie. L'étude SWOG-8794 fait mention d'un taux de complications significativement plus élevé dans le groupe radiothérapie (23,8 % contre 11,9 %,  $p = 0,002$ ) [408]. Les complications rapportées ont été le rétrécissement urétral (17,8 % contre 9,5 %,  $p = 0,02$ ), des toxicités d'origine rectale (3,3 % contre 0 %,  $p = 0,02$ ) et de l'incontinence (6,5 % contre 2,8 %,  $p = 0,11$ ). Dans l'étude EORTC-22911, le taux de toxicité à long terme de tous grades a été plus élevé chez les patients du groupe radiothérapie (70,8 % contre 59,7 %,  $p = 0,001$ ) [407]. L'incidence cumulative des toxicités de grade 3 à 10 ans a été de 5,3 % dans le groupe radiothérapie et de 2,5 % dans le groupe observation ( $p = 0,052$ ). Les toxicités d'origine urinaire de grade  $\geq 2$  ont touché plus de patients du groupe radiothérapie (21,3 % contre 13,5 %,  $p = 0,003$ ) et les toxicités d'origine gastro-intestinale de grade  $\geq 2$  ont été observées à des taux similaires entre les groupes (2,5 % contre 1,9 %,  $p = 0,47$ ).

*Qualité de vie.* Une étude sur la qualité de vie a été menée auprès de 217 des 425 patients de l'étude SWOG-8794 [416]. Les patients devaient remplir le questionnaire SWOG *Quality of Life* initialement, à 6 semaines, à 6 mois et annuellement jusqu'à 5 ans. Les patients du groupes radiothérapie ont rapporté plus de cas de dysfonction intestinale (inconfort et urgence) jusqu'à 2 ans et une fréquence à uriner plus élevée pendant toute la période de l'étude. La fonction érectile n'a pas été différente entre les groupes. Le score de qualité de vie globale, qui était moins élevé chez les patients



du groupe radiothérapie à 6 semaines, a vu sa tendance s'inverser à 2 ans pour finalement être plus élevé à 5 ans (interaction traitement x temps,  $p = 0,0004$ ). Bien que la détresse associée aux symptômes (*symptom distress*) ait augmenté avec le temps dans les deux groupes ( $p = 0,03$ ), cette augmentation a été plus marquée dans le groupe radiothérapie ( $p = 0,02$ ).

*Guides de pratique.* Dans leur guide de pratique clinique conjoint de 2013 sur les traitements adjuvants et de sauvetage après la prostatectomie radicale, l'American Society for Radiation Oncology et l'American Urological Association mentionnent qu'en présence de facteurs de risque pathologiques (comprenant l'envahissement des vésicules séminales, la marge positive et l'envahissement extraprostatique) les patients devraient être informés que la radiothérapie adjuvante, en comparaison avec la prostatectomie radicale seule, réduit le risque de récurrence biochimique, la récurrence locale et la progression clinique du cancer. Ils devraient aussi être informés que l'impact de la radiothérapie adjuvante sur l'occurrence subséquente de métastases et sur la survie globale est moins clair. Les patients devraient savoir que, en raison de l'association de la radiothérapie adjuvante avec une amélioration de la survie sans récurrence biochimique (vs prostatectomie radicale seule), il est probable que son utilisation réduira le besoin de thérapies de sauvetage subséquentes [414].

Selon l'EAU, chez les patients atteints d'une maladie de stade T3N0M0, la radiothérapie externe postopératoire immédiatement après la prostatectomie radicale peut améliorer la survie sans récurrence biochimique

et la survie sans maladie clinique, avec un effet plus marqué dans les cas avec marges positives [252]. L'ESMO indique que la radiothérapie postopératoire immédiatement après la prostatectomie radicale peut être considérée, mais n'est pas recommandée comme traitement de routine. Les patients chez qui l'on constate une marge positive ou un envahissement extraprostatique devraient être informés des avantages et des désavantages de la radiothérapie adjuvante [183].

Le NCCN considère que les preuves appuient l'utilisation de la radiothérapie adjuvante ou de sauvetage pour tous les hommes chez qui l'on constate des caractéristiques pathologiques défavorables ou un APS détectable et aucune preuve de maladie disséminée. Les indications pour la radiothérapie adjuvante incluent le stade pT3, la marge positive, les scores de Gleason 8 à 10 ou l'envahissement des vésicules séminales. Les patients présentant une marge positive et un temps de doublement > 9 mois pourraient être ceux qui en bénéficieraient le plus. Les doses recommandées pour les traitements adjuvants et de sauvetage sont de 64 à 70 Gy en fractionnement conventionnel. Les ganglions pelviens peuvent être irradiés, mais l'irradiation pelvienne n'est pas nécessaire [417].

### **PRIVATION ANDROGÉNIQUE ADJUVANTE À LA SUITE D'UNE PROSTATECTOMIE RADICALE**

Chez les patients traités par PR et présentant une atteinte ganglionnaire à l'examen pathologique, la privation androgénique adjuvante est associée à une meilleure efficacité oncologique comparativement à la privation

**androgénique différée. Selon une étude rétrospective récente, l'ajout d'une radiothérapie à la privation androgénique en adjuvant peut être une option alternative pour certains cas sélectionnés (risque intermédiaire : 1-2 ganglions positifs + score de Gleason pathologique 7-10 + stade pT3b-T4 ou marge positive ou risque élevé : 3-4 ganglions positifs).**

Une seule étude randomisée a comparé l'effet de la privation androgénique immédiate (adjuvante) à celle différée chez des patients traités par PR dont l'examen pathologique a révélé une atteinte ganglionnaire (pN+M0). Messing et coll. ont réparti aléatoirement 98 patients à recevoir une privation androgénique adjuvante ( $\leq 12$  semaines postPR) ou seulement au moment d'une récurrence clinique (privation androgénique différée) [418]. Dans le groupe privation androgénique différée, il était recommandé de traiter les patients présentant une récurrence seulement locale avec une radiothérapie d'abord. La privation androgénique était obtenue par l'administration continue de goseréline ou par une orchidectomie bilatérale. Après un suivi médian de 11,9 ans, un avantage statistiquement significatif a été démontré en faveur de la privation androgénique adjuvante en ce qui a trait à la survie sans progression (HR = 4,11 [IC 95 % : 2,21-7,66],  $p < 0,00001$ ), la survie globale (HR = 2,14 [IC 95 % : 1,12-4,09],  $p = 0,02$ ) et la survie spécifique au cancer de la prostate (HR = 3,63 [IC 95 % : 1,6-8,24],  $p = 0,002$ ).

Une étude rétrospective récente d'Abdollah et coll. semble démontrer que l'ajout d'une radiothérapie à la privation androgénique pourrait être une option alternative à la privation androgénique seule en adjuvant pour

les patients présentant une atteinte ganglionnaire à la pathologie [419]. Dans cette étude, 1 107 patients traités par prostatectomie radicale et dissection ganglionnaire étendue chez qui une atteinte ganglionnaire avait été décelée à la pathologie ont été inclus. Tous les patients ont reçu une privation androgénique (intention de traiter à vie) et 386 patients (35 %) ont aussi été traités avec une radiothérapie adjuvante (doses médianes, RT pelvienne : 50,4 Gy et RT prostatique : 68,4 Gy) selon le jugement du médecin traitant. Certaines caractéristiques de base des patients associées à la maladie étaient déséquilibrées d'un groupe à l'autre; les patients du groupe radiothérapie adjuvante avaient dans l'ensemble une maladie plus avancée que ceux du groupe privation androgénique seule. La survie spécifique au cancer de la prostate n'a pas été significativement différente entre les groupes (à 8 ans : 92,4 % contre 86,2 %,  $p = 0,08$ ), mais un bénéfice de survie globale a été observé en faveur du groupe radiothérapie (87,6 % contre 75,1 %,  $p < 0,001$ ). Une analyse multivariée a toutefois montré, après ajustement pour les covariables pronostiques différentes pour chaque groupe, que le traitement combiné radiothérapie adjuvante et privation androgénique était associé à un avantage significatif de survie spécifique au cancer de la prostate (HR = 0,37 [IC 95 % : 0,22-0,62],  $p < 0,001$ ). Les analyses de régression ont identifié cinq groupes pronostiques basés sur le nombre de ganglions positifs à la pathologie, le score de Gleason pathologique, le stade pathologique et le statut des marges chirurgicales. Le traitement combiné a été associé à une meilleure survie spécifique au cancer de la prostate pour les catégories à risque intermédiaire (à 8 ans : 93,1 % contre

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

## 3.6

### TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS ET ADJUVANTS À LA PROSTATECTOMIE RADICALE

84,2 %,  $p = 0,03$ ; HR = 0,3 [IC 95 % : 0,14-0,64],  $p = 0,002$ ) et élevé (96,5 % contre 78,8 %,  $p = 0,02$ ; HR = 0,21 [IC 95 % : 0,06-0,79,  $p = 0,02$ ), mais pas pour celles à risque très faible, faible et très élevé. La catégorie de risque intermédiaire est définie comme suit : 1-2 ganglions positifs, score de Gleason pathologique 7-10 et stade pT3b-T4 ou marge positive. La catégorie de risque élevé correspond aux patients présentant 3 ou 4 ganglions positifs. Des analyses appariant les patients selon un score de propension ont aussi démontré un avantage à l'ajout de la radiothérapie chez les patients des groupes à risque intermédiaire et élevé.

### **RADIOTHÉRAPIE EXTERNE EN MONOTHÉRAPIE**

La radiothérapie externe seule est une option indiquée pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible. Chez les patients présentant une maladie à risque intermédiaire, elle peut être utilisée seule ou combinée à la curiethérapie. Lorsque la radiothérapie externe est utilisée seule, l'utilisation d'une dose élevée (74 à 80 Gy) offre un meilleur contrôle biochimique qu'une dose conventionnelle (64 à 70 Gy). Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a démontré un bénéfice de survie globale et de survie spécifique au cancer de la prostate avec l'utilisation d'une dose élevée chez les patients à risque faible ou intermédiaire. Globalement, les taux de toxicités tardives de grade  $\geq 2$  d'origine gastro-intestinale et génito-urinaire sont plus élevés avec l'utilisation d'une dose élevée, mais les toxicités de grade  $\geq 3$  surviennent dans des proportions relativement similaires entre les groupes et à des taux généralement sous les 10 %. Au Québec, les experts consultés utilisent la radiothérapie conforme 3D, avec ou sans modulation d'intensité (IMRT), à une dose de 74 Gy à 80 Gy, administrée avec un fractionnement conventionnel.

Six études randomisées publiées, une présentée sous forme d'abrégié et une méta-analyse ont comparé la radiothérapie à doses élevées (74-80 Gy) à celle à doses conventionnelles (64-70 Gy) [420-427]. Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous. Dans quatre études randomisées sur les cinq ayant rapporté des résultats pour l'ensemble des patients inclus [420, 421, 423-425], la radiothérapie avec doses élevées a été significativement associée à une augmentation de la survie sans progression biochimique. De même, dans l'abrégié de l'étude RTOG 0126, une réduction

significative du taux de récurrence biochimique a été observée avec une dose élevée de radiothérapie. Toutefois, seules les études de Zietman et coll. et du RTOG 0126 ont démontré une amélioration du contrôle local avec une dose élevée. Après un suivi médian de 4 à 14 ans, l'intensité de la dose n'a eu aucun effet sur la survie spécifique au cancer de la prostate, ni sur la survie globale. Les résultats de la méta-analyse ont montré que les doses élevées de radiothérapie étaient associées à une meilleure survie sans progression biochimique, mais pas à une meilleure survie spécifique au cancer de la prostate ni à une meilleure survie globale (à 10 ans, doses élevées : 74,3 % contre doses conventionnelles : 73,4 %; OR = 1,05 [IC 95 % : 0,86-1,28],  $p = 0,64$ ).

Quelques études ont réalisé des analyses de sous-groupes qui ont généralement démontré que la radiothérapie à haute dose (contre dose conventionnelle) était associée à un bénéfice plus marqué avec l'augmentation du risque (élevé > faible) en ce qui a trait au contrôle biochimique [422-425], au contrôle clinique [422] et au contrôle à distance [422]. Dans l'étude PROG/ACR 95-09, qui comptait très peu de patients de la catégorie à risque élevé, un meilleur bénéfice de contrôle local a été démontré avec une dose élevée pour les sous-groupes à risque faible et intermédiaire, et un meilleur bénéfice de contrôle biochimique dans le sous-groupe à risque faible [423]. En ce qui a trait aux stratifications en fonction des niveaux de l'APS, l'étude du MD Anderson a montré qu'une dose élevée engendrait de meilleurs taux de contrôle biochimique, des ganglions pelviens et de la maladie à distance chez les patients présentant un niveau d'APS > 10 ng/ml [422]. L'étude GETUG 06 a montré un meilleur contrôle biochimique chez ceux présentant un niveau d'APS > 15 ng/ml [421].

**Principaux résultats des études randomisées et de la méta-analyse ayant comparé une dose élevée de radiothérapie à une dose conventionnelle**

Étude	Suivi médian	n	Critères d'admission	Radiothérapie	Privation androgénique	SSPB à 5 ans et/ou Risque	SSPC à 5 ans et/ou risque	Survie spécifique au cancer
Étude randomisée								
Creak et coll. 2013 [420]	13,7 an.s.	126	T1b-T3bN0M0	Design 2 x 2 (dose et marges) 74 vs 64 Gy RTC-3D	Oui	HR = 0,77 (IC 95 % : 0,47-1,26)	n.d.	HR = 0,59 (IC 95 % : 0,23-1,49)
Beckendorf et coll. 2011 (GETUG 06) [421]	61 mois	306	Âge : < 75 ans T1b-T3aN0M0 ≥ 1 facteur de r. inter. ≤ 1 facteur de r. élevé APS < 50 ng/ml	80 vs 70 Gy 2 Gy/fx RTC-3D	Non	<b>72 % vs 61 % p = 0,036</b>  76,5 % vs 67,9 % <sup>2</sup> p = 0,09	91,8 % vs 87,6 %	À 5 ans : 96,1 % vs 97,4 % p = 0,52
Kuban et coll. 2011 (MD Anderson) [419]	9 ans	301	T1b-T3N0M0	78 vs 70 Gy 2 Gy/fx	n.d.	R. faible : 100 % vs 90 %, p = n.s. R. intermédiaire : 92 % vs 91 %, p = ns <b>R. élevé : 72 % vs 57 %, p &lt; 0,05</b>	R. faible : 100 % vs 94 % R. intermédiaire : 97 % vs 96 % R. élevé : 88 % vs 72 %	À 5 ans : R. faible : 100 % vs 100 % R. intermédiaire : 100 % vs 100 % R. élevé : 96 % vs 86 %

### Principaux résultats des études randomisées et de la méta-analyse ayant comparé une dose élevée de radiothérapie à une dose conventionnelle (suite)

Étude	Suivi médian	n	Critères d'admission	Radiothérapie	Privation androgénique	SSPB à 5 ans et/ou Risque	SSPC à 5 ans et/ou risque	Survie spécifique au cancer
Étude randomisée								
Zietman et coll. 2010 (PROG/ACR 95-09) [423]	8,9 ans.	393	T1b-T2b APS ≤ 15 ng/ml	79,2 vs 70,2 GyE 1,8 Gy/fx RTC-3D 50,4 Gy avec photons Boost avec protons	Non	À 10 ans : 83,3 % vs 67,7 % p = 0,0001  82,6 % vs 68 % p < 0,001	Contrôle local : HR = 0,57 (IC 95 % : 0,43-0,74) p < 0,0001	n.d.
Dearnaley et coll. 2007 (MRC RT01) [424]	63 mois	843	SP-OMS 0-1 T1b-T3aN0M0 APS < 50 ng/ml	74 vs 64 Gy 2 Gy/fx	Oui, en néoadjuvant	71 % vs 60 % HR = 0,67 (IC 95 % : 0,53-0,85) p = 0,0007	90 % vs 87 % HR = 0,69 (IC 95 % : 0,47-1,02) p = 0,064	n.d.
Peeters et coll. 2006 (Dutch trial) [425]	50,7 mois	669	-SP-Karnofsky ≥ 80 -Tous T, N0M0 -APS < 60 ng/ml -Exclusion : T1a et T1bc si SG < 5 et APS ≤ 4 ng/ml	78 vs 68 Gy 2 Gy/fx RTC-3D	Permis, non encouragé (oui chez 21 %)	64 % vs 54 % HR = 0,74 (IC 95 % : 0,58-0,96) p = 0,02	76 % vs 76 %	À l'analyse : 94 % vs 94 %
Michalski et coll. (RTOG 0126) [427] ABRÉGÉ	7 ans	1 532	-cT1b-T2b -SG 2-6 avec APS ≥ 10 mais < 20 ng/ml -SG 7 avec APS < 15 ng/ml	79,2 vs 70,2 Gy 1,8 Gy/fx RTC-3D ou IMRT	Non	Taux de récurrence à 5 ans : 16 % vs 21 % à 10 ans : 26 % vs 43 % p < 0,0001	Prog. locale à 5 ans : 1 % vs 2 % à 10 ans : 4 % vs 8 % HR = 0,46 (IC 95 % : 0,27-0,81) p = 0,0059	n.d.

**Principaux résultats des études randomisées et de la méta-analyse ayant comparé une dose élevée de radiothérapie à une dose conventionnelle (suite)**

Étude	Suivi médian	n	Critères d'admission	Radiothérapie	Privation androgénique	SSPB à 5 ans et/ou Risque	SSPC à 5 ans et/ou risque	Survie spécifique au cancer
<b>Méta-analyse</b>								
Hou et coll. 2014 [426]	---	2 822 (6 études)	---	Dose élevée vs dose conventionnelle	---	À 10 ans : 75,3 vs 66 % OR = 0,61 (IC 95 % : 0,51-0,74) p < 0,00001	n.d.	À 10 ans : 91,6 vs 90,7 % OR = 1,11 (IC 95 % : 0,83-1,49) p = 0,47

APS : antigène prostatique spécifique; fx : fraction; Gy : Gray, unité de dose de radiation absorbée; GyE : Gray équivalent, unité de dose de radiation absorbée avec correction de la radiation avec protons en équivalence avec celle de la radiation avec photons; iso : prescription à l'isocentre; HR : hazard ratio; IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; n.s. : non statistiquement significatif; OMS : Organisation mondiale de la santé; OR : odds ratio; PA néo. : privation androgénique néoadjuvante; prog. : progression; r. : risque; RTC-3D : radiothérapie conforme en 3 dimensions; SP : statut de performance; SSPB : survie sans progression biochimique; SSPC : survie sans progression clinique.

1. Selon la définition de récurrence biochimique originale du consensus de l'ASTRO de 1997 : 3 augmentations consécutives de l'APS [428].
2. Selon la définition de récurrence biochimique du consensus de Phoenix de l'ASTRO/RTOG en 2006 : augmentation  $\geq 2$  ng/ml au-dessus du nadir postradiothérapie [429].
3. Absence de récurrence biochimique et clinique.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Dans la méta-analyse de Hou et coll., les cas de toxicité tardive de grade  $\geq 2$  d'origine gastro-intestinale ont été plus nombreux dans le groupe à dose élevée que dans le groupe à dose conventionnelle (28 % contre 18,6 %; OR = 1,72 [IC 95 % : 1,42-2,08],  $p < 0,00001$ ) [426]. De même, les toxicités tardives de grade  $\geq 2$  d'origine génito-urinaire ont aussi été significativement plus fréquente dans le groupe à dose élevée (22,6 % contre 19,5 %; OR = 1,24 [IC 95 % : 1,01-1,52],  $p = 0,04$ ). Les taux de toxicités tardives de grade  $\geq 3$  (surtout de grade 3) d'origine gastro-intestinale ont varié entre 1 % et 10 % dans le groupe à dose élevée et entre 0 % et 6 % dans le groupe à dose conventionnelle [421, 423-425]. Les taux de toxicité de grade  $\geq 3$  d'origine génito-urinaire ont varié entre 1,9 % et 13 % dans le groupe à dose élevée et entre 2 % et 12 % dans le groupe à dose conventionnelle.

À l'aide des questionnaires sur la qualité de vie QLQ-C30 et PR25, remplis par 103 patients (33,7 %) avant la radiothérapie, puis à 1, 3 et 5 ans, l'étude GETUG 06 n'a montré aucune différence de qualité de vie significative entre les groupes de dose [421]. L'étude MTC RT01 a plutôt utilisé les questionnaires SF-36, UCLA-PCI et FACT-P [424]. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui a trait à la fonction digestive, la fonction urinaire, la fonction sexuelle, les scores de fonctionnement physique (détérioration constante dans le temps dans le groupe à dose élevée, mais non significative), mental et social. Toutefois, à 24 mois, la prévalence de dysfonction intestinale (score  $> 30$ ) a été plus élevée dans le groupe à dose élevée que dans le groupe à dose conventionnelle (18 % contre 13 %; valeur  $p$  non disponible).

### **Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)**

L'utilisation de l'IMRT permet généralement une réduction de la dose reçue par les tissus sains avoisinants. Ces réductions de dose semblent se traduire par une réduction des toxicités gastro-intestinales, mais un tel effet ne semble pas aussi clair en ce qui a trait aux toxicités génito-urinaires. Les données d'efficacité actuelles, qui sont de faible niveau de données probantes, suggèrent que l'utilisation de l'IMRT n'est pas associée à une réduction du contrôle de la maladie par rapport à la RTC-3D.

L'IMRT a été comparée à la RTC-3D dans plusieurs études, pour la plupart rétrospectives, avec l'objectif de déterminer si elle permet de réduire les doses reçues par les tissus sains avoisinants, de diminuer la toxicité et d'offrir les mêmes bénéfices oncologiques.

Selon les données répertoriées dans la revue narrative de Pearlstein et coll., les pourcentages de volume du rectum, de la vessie, de la tête fémorale et de l'intestin grêle recevant des doses allant de 25 à 75 Gy (V25-V75) ont presque toujours été plus faibles avec l'IMRT qu'avec la RTC-3D; il en va de même pour les doses moyennes reçues par ces organes [430-437]. Même si certaines de ces études n'avaient vraisemblablement pas la puissance requise pour tester statistiquement les différences entre les groupes, plusieurs ont montré des écarts significatifs de réduction de dose avec l'IMRT au rectum [431, 432, 434, 436, 437], à la vessie [434, 436, 437] et à l'intestin grêle [436].



Michalski et coll. ont fait une analyse dosimétrique comparative de l'IMRT et de la RTC-3D à partir du groupe de l'étude RTOG 0126 recevant la dose élevée (79,2 Gy, patients à risque intermédiaire, n = 748) [434]. La modalité de traitement de radiothérapie était un critère de stratification. Pour les patients du groupe RTC-3D, le volume cible clinique incluait la prostate et les vésicules séminales en entier pour les 55,8 premiers Gy, et un surdosage couvrant la prostate seulement était administré jusqu'à 79,2 Gy. Pour les patients traités par IMRT, la cible pour la dose de 79,2 Gy était la prostate et le premier centimètre proximal des vésicules séminales. Les pourcentages médians du volume de la vessie recevant une dose d'au moins 65, 70 et 75 Gy (V65, V70 et V75) ont été de 25,3 %, 22,2 % et 17,7 % pour le groupe RTC-3D et de 19,7 %, 16,6 % et 13,1 % pour le groupe IMRT (p < 0,0001). Pour le rectum, les pourcentages médians des V65, V70 et V75 ont été de 27,4 %, 21,7 % et 15,8 % pour le groupe RTC-3D et de 23 %, 18,2 % et 13 % pour le groupe IMRT (p < 0,0001).

En ce qui a trait à la toxicité précoce, sur les cinq études relevées dans la revue de Pearlstein et coll., quatre ont rapporté moins de toxicité d'origine gastro-intestinale de grade  $\geq 2$  avec l'IMRT [438-441]; celle de Zelefsky et coll. a plutôt rapporté plus de toxicité avec l'IMRT (3 % contre 1 %, p = 0,04) [442]. Dans cette dernière étude, la dose de radiation avec l'IMRT était de 81 Gy et celles avec RTC-3D, de 66 à 81 Gy. Pour ce qui est des toxicités précoces d'origine génito-urinaire de grade  $\geq 2$ , trois études ont rapporté des taux similaires [438-440], et celle de Zelefsky et coll., une plus grande toxicité avec l'IMRT (37 % contre 22 %, p = 0,001) [442]. Les toxicités tardives d'origine gastro-intestinale de grade  $\geq 2$  ont été significativement moindre

avec l'IMRT dans toutes les études répertoriées par Pearlstein et coll. [434, 438, 440-445]. Pour ce qui est des toxicités tardives génito-urinaires, aucune différence n'a été observée entre les groupes dans quatre études [438, 440, 443, 445]. Zelefsky et coll. ont rapporté une plus grande toxicité de grade  $\geq 2$  à 10 ans avec l'IMRT (20 % contre 12 %, p = 0,01) [442]. Une étude réalisée à partir de la base de données SEER-Medicare a aussi montré que, comparativement aux patients traités avec la RTC-3D, ceux traités par IMRT avaient un risque moindre de recevoir un diagnostic de fracture de la hanche (RR = 0,78 [IC 95 % : 0,65-0,93], p = 0,006) et de dysfonction érectile (RR = 0,81 [IC 95 % : 0,73-0,89], p < 0,001) [445]. Une autre analyse faite à partir de la base de données SEER-Medicare a toutefois révélé que les patients traités avec l'IMRT avaient plus de risque de recevoir un diagnostic de dysfonction sexuelle (HR = 1,27 [IC 95 % : 1,14-1,42]) [443].

Dans l'étude Michalski et coll., les taux de toxicités précoces de grade  $\geq 2$  d'origine gastro-intestinale et/ou génito-urinaire ont été significativement moins élevés dans le groupe IMRT (9,7 % contre 15,1 %, p = 0,042) [434]. Toutefois, les différences entre les groupes n'étaient pas significatives lorsque les toxicités gastro-intestinales et génito-urinaires de grade  $\geq 2$  ou  $\geq 3$  étaient analysées séparément. Les toxicités gastro-intestinales tardives (à 3 ans) de grade  $\geq 2$  ont été significativement moindre avec l'IMRT (15,1 % contre 22 %, p = 0,039), et les différences entre celles de grade  $\geq 3$  n'ont pas atteint le seuil de signification statistique (2,6 % contre 5,1 %, p = 0,09). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui a trait à la toxicité tardive génito-urinaire.

Concernant les résultats oncologiques, la comparaison de l'IMRT à la RTC-3D a été peu étudiée, et les données actuelles sont de faible niveau de données probantes. Al-Mamgani et coll. n'ont observé aucune différence entre les groupes en ce qui a trait au contrôle de la maladie biochimique et clinique (à 5 ans, IMRT : 70 % contre RTC-3D : 61 %,  $p = 0,3$ ) et au contrôle de la maladie clinique (échec local, régional ou à distance, ou commencement d'une privation androgénique de sauvetage, 90 % contre 72 %,  $p = 0,07$ ); ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter, puisque les caractéristiques de base des groupes n'étaient pas toutes équilibrées [438]. Selon Vora et coll., l'IMRT a été associée à un meilleur contrôle biochimique (APS  $\geq 2$  ng/ml que le nadir) que la RTC-3D (à 5 ans : 84,6 % contre 74,4 %,  $p = 0,036$ ), mais dans cette étude, certaines caractéristiques de base des groupes étaient aussi déséquilibrées [446]. Un meilleur contrôle biochimique a été observé chez les patients à risque intermédiaire (79 % contre 68 %,  $p = 0,0092$ ) et élevé (90,6 % contre 48,8 %,  $p = 0,0078$ ) traités par IMRT. Jacobs et coll. ont rapporté que les patients à risque élevé qui n'ont pas été traités avec une privation androgénique concomitante présentaient moins de risque de recevoir une thérapie de sauvetage s'ils avaient été traités par IMRT (16 % contre 20 %,  $p = 0,02$ ) [447]. Finalement, dans l'étude de Sheets et coll., après ajustement des analyses en fonction du score de propension des patients, le risque de recevoir une autre thérapie contre le cancer était réduit pour les patients traités par IMRT comparativement à ceux traités par RTC-3D (RR = 0,81 [IC 95 % : 0,73-0,89,  $p < 0,001$ ] [445].

### **Radiothérapie hypofractionnée**

Les schémas de radiothérapie hypofractionnée pourraient présenter certains avantages théoriques par rapport aux schémas conventionnels, en plus de réduire le nombre de traitements de 30 % à 50 % (voir les tableaux ci-dessous). Les résultats des deux études randomisées les plus matures (68-70 mois de suivi médian) ayant utilisé comme comparateur des schémas conventionnels d'une dose supérieure à 74 Gy suggèrent que la radiothérapie hypofractionnée n'est pas moins efficace en ce qui a trait au contrôle de la maladie. Par ailleurs, la radiothérapie hypofractionnée ne serait pas plus toxique.

Des preuves suggèrent que le ratio a/b du tissu prostatique cancéreux serait plus bas que celui des tissus normaux avoisinants ( $< 3$  Gy), ce qui aurait comme implication théorique que le cancer de la prostate pourrait être plus sensible aux plus grandes doses par fraction, d'où l'intérêt d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie hypofractionnée [448]. Six études randomisées comparant un schéma de radiothérapie hypofractionnée à un schéma conventionnel d'une dose  $\geq 74$  Gy ont été répertoriées [449-455]. Des résultats oncologiques ont été rapportés dans trois études (premier tableau ci-dessous) et des résultats sur la toxicité, dans cinq études (deuxième tableau ci-dessous). Une revue de Vavassis et coll. publiée en 2012 sur la radiothérapie hypofractionnée pour le traitement du cancer de la prostate présente aussi les principaux résultats disponibles, incluant ceux d'études observationnelles rétrospectives et prospectives de phases I et II [448].

Sur le plan de l'efficacité, les résultats actuels semblent indiquer que la radiothérapie hypofractionnée n'est pas moins efficace que la radiothérapie conventionnelle utilisant une dose totale  $\geq 74$  Gy en ce qui a trait au contrôle de la maladie (premier tableau ci-dessous). Il est à noter que le suivi médian de deux des trois études était supérieur à 5 ans, mais que la proportion de patients chez qui un événement est survenu était inférieure à 25 % pour tous les critères mesurés [450, 455]. Un suivi à plus long terme de ces études ainsi que la publication des résultats relatifs à l'efficacité provenant des trois autres études en cours devraient permettre de conclure avec plus de confiance concernant l'efficacité de cette approche [451-453].

Les résultats portant sur la toxicité d'origine gastro-intestinale et génito-urinaire ont été très variables selon les études, mais aucune différence significative entre les groupes hypofractionnement et fractionnement conventionnel n'a été observée (deuxième tableau ci-dessous). Bien que l'intensité et la durée des toxicités précoces gastro-intestinales et génito-urinaires aient été relativement semblables entre les groupes, ces toxicités sont généralement survenues plus tôt chez les patients du groupe hypofractionnement (pic des toxicités plus précoce) [449, 451, 453]. Aucune toxicité précoce gastro-intestinale de grade  $\geq 3$  n'a été observée dans ces études, alors que des taux allant jusqu'à 7 % de toxicité génito-urinaire de grade 3 ont été rapportés. Les taux de toxicité tardive de grade  $\geq 3$  n'ont pas été supérieurs à 4 %. Les résultats sur la dysfonction sexuelle n'ont pas été différents entre les groupes [451]. Norkus et coll. (2013) ont évalué la qualité de vie au cours des trois premiers mois suivant la radiothérapie [453]. Les

résultats n'ont pas été significativement différents entre les groupes dans tous les domaines et sous-domaines. Globalement, la détérioration des scores dans les domaines urinaire et intestinal a été plus marquée dans le groupe hypofractionnement, mais la récupération a toutefois été plus rapide.

### Principaux résultats d'efficacité des études randomisées ayant comparé des schémas hypofractionnés à des schémas de fractionnement conventionnel d'une dose totale $\geq 74$ Gy

Étude (suivi médian)	Patients	Schéma de RT	Récidive biochimique ou clinique (hypo. vs conv.)	Récidive biochimique (hypo. vs conv.)	Récidive locale (hypo. vs conv.)	Récidive à distance (hypo. vs conv.)	Survie spécifique au cancer de la prostate (hypo. vs conv.)	Survie globale (hypo. vs conv.)
Pollack et coll. 2013 [455] n = 303 (68,4 mois)	R. inter. et élevé	IMRT Hypo. : 70,2 Gy/26 fx de 2,7 Gy Conv. : 76 Gy/38 fx de 2 Gy	À 5 ans <sup>1</sup> : 19 % vs 14,8 % p = 0,268	n.d.	p = 0,5	p = 0,6	p = 0,335	p = 0,513
Arcangeli et coll. 2012 [450] n = 168 (70 mois)	R. élevé	RTC-3D Hypo. : 62 Gy/20 fx de 3,1 Gy Conv. : 80 Gy/40 fx de 2 Gy	n.d.	À 5 ans <sup>1</sup> : 15 % vs 21 % log-rank : p = 0,065  HR = 0,34 (IC 95 % : 0,21-0,56)	À 5 ans : 7 % vs 9 % log-rank : p = 0,33  HR = 0,67 (IC 95 % : 0,37-1,21)	À 5 ans : 10 % vs 14 % log-rank : p = 0,29  HR = 0,57 (IC 95 % : 0,33-0,98)	98 % vs 92 % p = 0,157	92 % vs 82 % p = 0,129
Norkus et coll. 2009 [454] n = 91 (minimum 12 mois)	R. faible et inter.	RTC-3D Hypo. : 57 Gy/(13 fx de 3 Gy + 4 fx de 4,5 Gy) Conv. : 74 Gy/37 fx de 2 Gy	n.d.	À 12 mois <sup>2</sup> : 4,3 % vs 6,8 %	n.d.	n.d.	100 % vs 100 %	98 % vs 98 %

Conv. : radiothérapie à fractionnement conventionnel; fx : fraction; Gy : Gray; hypo. : radiothérapie hypofractionnée; IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité; inter. : intermédiaire; n.d. : non disponible; R. : risque; RTC-3D : radiothérapie conforme en trois dimensions.

1. Définition de la récurrence biochimique du consensus de Phoenix de l'ASTRO/RTOG (2006) : augmentation  $\geq 2$  ng/ml au-dessus du nadir postradiothérapie [429].

2. Définition de la récurrence biochimique originale du consensus de l'ASTRO (1997) : 3 augmentations consécutives du niveau de l'APS [428].

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Principaux résultats de toxicité des études randomisées ayant comparé des schémas hypofractionnés à des schémas de fractionnement conventionnel d'une dose totale  $\geq 74$  Gy**

Étude (suivi médian)	n	Schéma de RT	Privation androgénique	Toxicité GI précoce	Toxicité GI tardive (hypo. vs conv.)	Toxicité GU précoce	Toxicité GU tardive
Hoffman et coll. 2014 [452] (6 ans)	203	IMRT Hypo. : 72 Gy/30 fx de 2,4 Gy Conv. : 75,6 Gy/42 fx de 1,8 Gy	$\geq 4$ mois : 24 % des pts	n.d.	Grades $\geq 2$ : 11 % vs 5 % Grades $\geq 3$ : 2 % vs 1 % p = 0,11	n.d.	Grades $\geq 2$ : 15 % vs 15 % Grades $\geq 3$ : 1 % vs 0 % p = 0,52
Pollack et coll. 2013 [455] (68,4 mois)	303	IMRT Hypo. : 70,2 Gy/26 fx de 2,7 Gy Conv. : 76 Gy/38 fx de 2 Gy	R. inter. : 4 mois R. élevé : 24 mois	n.d.	Grades $\geq 2$ : 18,1 % vs 22,5 % p = 0,39 Grades $\geq 3$ : 2 % vs 2 %	n.d.	Grades $\geq 2$ : 44,9 % vs 47,7 % Grades $\geq 3$ : 4 % vs 3,3 %
Norkus et coll. 2013 [453] (7 mois)	124	IG-IMRT Hypo. : 63 Gy/20 fx de 3,15 Gy Conv. : 76 Gy/38 fx de 2 Gy	Tous : $\geq 6$ mois	$\leq 12$ semaines Grade 2 : 39 % vs 40 % Grade 3 : aucune	n.d.	Grades $\geq 2$ : 23 % vs 28 % Grade 3 : 7 % vs 7 %	n.d.

### Principaux résultats de toxicité des études randomisées ayant comparé des schémas hypofractionnés à des schémas de fractionnement conventionnel d'une dose totale ≥ 74 Gy (suite)

Étude (suivi médian)	n	Schéma de RT	Privation androgénique	Toxicité GI précoce	Toxicité GI tardive (hypo. vs conv.)	Toxicité GU précoce	Toxicité GU tardive
Dearnaley et coll. 2012, étude CHHiP [451] (50,5 mois)	457	IMRT Hypo. : 1) 57 Gy/19 fx de 3 Gy 2) 60 Gy/20 fx de 3 Gy Conv. : 3) 74 Gy/37 fx de 2 Gy	3-6 mois R. faible : optionnel	<u>1 vs 2 vs 3</u> À 18 semaines : Grade 2 : 0,8 % vs 2,3 % vs 2,3 % Grade 3 : aucune	<u>1 vs 2 vs 3</u> À 2 ans : Grades ≥ 2 : 1,4 % vs 3,6 % vs 4,3 % Grade 3 : 0 % vs 0,7 % vs 0 %	<u>1 vs 2 vs 3</u> À 18 semaines : Grades ≥ 2 : 7 % vs 7,6 % vs 7 % Grades ≥ 3 : 1,6 % vs 0 % vs 0,8 %	<u>1 vs 2 vs 3</u> À 2 ans : Grade 2 : 0 % vs 2,2 % vs 2,2 % Grade 3 : aucune
Arcangeli et coll. 2011 [449] (33,5 mois)	168	RTC-3D Hypo. : 62 Gy/20 fx de 3,1 Gy Conv. : 80 Gy/40 fx de 2 Gy	Tous : 9 mois	Grade 2 : 35 % vs 21 % p = 0,07 Grade 3 : aucune	Grades ≥ 2 : 14 % vs 12 % p = 0,55 Grade 3 : 1,2 % vs 0 % À 3 ans : Grades ≥ 2 : 17 % vs 14 % p = n.s.	Grades ≥ 2 : 47 % vs 40 % p = 0,45 Grade 3 : 1,2 % vs 1,2 %	Grades ≥ 2 : 8 % vs 6 % p = 0,092 Grade 3 : 0 % vs 2,4 % Grade 4 : 1,2 % vs 0 % À 3 ans : Grades ≥ 2 : 16 % vs 11 % p = n.s.

Conv. : radiothérapie à fractionnement conventionnel; fx : fraction; GI : gastro-intestinale; GU : génito-urinaire; Gy : Gray; hypo. : radiothérapie hypofractionnée; IG : guidée par imagerie; IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité; inter. : intermédiaire; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pts : patients; R. risque; RTC-3D : radiothérapie conforme en trois dimensions; vs : versus.

Selon le NCCN, l'hypofractionnement modéré (2,4 à 4 Gy/fraction sur 4 à 6 semaines) a été testé dans des études randomisées qui ont rapporté une efficacité et des toxicités similaires à celles du fractionnement conventionnel avec IMRT. Ils peuvent être considérés comme une option alternative au fractionnement conventionnel lorsque cliniquement indiqué [1]. L'EAU, l'ESMO et NICE ne se sont pas prononcés sur l'utilisation de cette approche [252, 268, 316].

### CURIETHÉRAPIE À BAS DÉBIT DE DOSE

#### Curiethérapie à bas débit de dose en monothérapie

La procédure actuelle pour le traitement de curiethérapie à bas débit de dose (CBDD) consiste à installer des implants radioactifs (I-125 ou Pd-103) permanents à l'intérieur de la prostate par voie transpérinéale, sous guidage échographique [456]. La qualité de l'installation est ensuite déterminée par une évaluation dosimétrique à l'aide d'une imagerie

par tomодensitométrie. La CBDD est l'une des options de traitement indiquées pour les patients atteints d'une maladie à risque faible (T1-2a, APS  $\leq$  10 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  6) et intermédiaire faible (T2b, APS  $\leq$  15 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  3 + 4). Les doses recommandées sont de 140 à 160 Gy si l'I-125 est utilisé, et de 110 à 125 Gy pour le Pd-103. À l'évaluation de la qualité de l'installation des implants, la dose absorbée par 90 % de la cible (D90) doit idéalement être tout près de 100 % de la dose prescrite. Les principaux facteurs de risque de récurrence à la suite d'un traitement de CBDD sont le score de Gleason, la catégorie de risque et le niveau d'APS prétraitement. Les toxicités aiguës et tardives de grade 3 sont inférieures à 5 %.

Seize études prospectives et rétrospectives ayant évalué la CBDD en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate ont été répertoriées. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les doses d'I-125 utilisées ont été de 140 à 160 Gy, et les doses de Pd-103, de 115 Gy à 136 Gy. Dans la plupart des études, la curiethérapie a été combinée à une privation androgénique néoadjuvante chez une certaine proportion de patients. Les populations étudiées étaient très hétérogènes d'une étude à l'autre. Les taux de survie sans récurrence biochimique ont été supérieurs à 90 % dans la plupart des études jusqu'à 10 ans de suivi, et ils ont varié entre 77 % et 96 % après 12 à 15 ans. Les résultats en fonction de la catégorie de risque ont été très variables. À long terme, les taux de survie sans récurrence pour les sous-groupes de patients à risque faible et intermédiaire ont été de 88 % à 99 % et de 76 % à 97 %,

respectivement. Dans les études ayant évalué la CBDD en monothérapie, les taux de survie sans récurrence pour les patients à risque intermédiaire et élevé ont été moins satisfaisants ([457-459]; tableau ci-dessous).

**Principaux résultats des études sur la curiethérapie à bas débit de dose**

Étude	Suivi médian	n	Patient	Dose prescrite	Survie sans récurrence biochimique (nadir + 2 ng/ml)	
					Population totale	Catégorie de risque
<b>Études prospectives</b>						
Lawton et coll. 2007, RTOG 98-05 [460]	5,3 ans	101 (curieTx seule)	SP-Karnofsky ≥ 70 Stade T1b-T2aN0M0 APS ≤ 10 ng/ml SG ≤ 6 Vol. prostate ≤ 45 ml	I-125 : 145 Gy	À 5 ans : 99 % <sup>1</sup>	n.d.
Wallner et coll. 2003 [461]	2,9 ans	Total : 115 PA néo <sup>2</sup> : 20 (17,4 %)	Stade T1c-T2a APS 4-10 ng/ml SG 5-6	I-125 : 144 Gy Pd-103 : 125 Gy	À 3 ans <sup>3</sup> : 89 % I-125 : 89 % Pd-103 : 91 %	n.d.
Blasko et coll. 2000 [457]	41,5 mois	230 (curieTx seule)	Stade T1-2	Pd-103 : 115 Gy	À 5 ans <sup>4</sup> : 85,6 %	À 5 ans <sup>4</sup> : Faible : 94 % Inter. : 82 % Élevé : 65 % p < 0,05



**Principaux résultats des études sur la curiethérapie à bas débit de dose (suite)**

Étude	Suivi médian	n	Patient	Dose prescrite	Survie sans récurrence biochimique (nadir + 2 ng/ml)	
					Population totale	Catégorie de risque
<b>Études rétrospectives</b>						
Dickinson et coll. 2014 [462]	5 ans	Total : 1 038 PA néo <sup>2</sup> : 231 (22 %)	Faible risque	I-125 : 145 Gy	À 5 ans : 94,2 % CurieTx seule : 93,4 % CurieTx + PA néo : 96,8 % p = 0,033	s.o.
Morris et coll. 2013 [463]	7,5 ans	Total : 1 006 PA néo/conco 3 mois : 654 (65 %)	Risque faible et intermédiaire	I-125 : 144 Gy	SSM : À 5 ans : 96,7 % A 10 ans : 94,1 %	n.d.
Ohashi et coll. 2013 [464]	60 mois	Total : 663 PA néo <sup>5</sup> : 295 (44,5 %)	Risque faible et intermédiaire favorable	I-125 : D90 > 140 Gy	À 7 ans <sup>6</sup> : 95,9 %	À 7 ans <sup>6</sup> : Faible : 96,7 % Inter. : 93,6 %
Genebes et coll. 2013 [465]	69,3 mois	Total : 574 PA néo <sup>2</sup> : 170 (30 %)	Risque faible et intermédiaire	I-125 : 160 Gy	À 5 ans <sup>6</sup> : 93,1 %	À 5 ans <sup>6</sup> : Faible : 95,3 % Inter. : 85,7 %
Taira et coll. 2011 [466]	7 ans	Total : 1 656 PA <sup>7</sup> : 622 (37,6 %) RTE : 825 (49,8 %)	Cancer localisé	I-125 : 145 Gy Pd-103 : 125 Gy	À 12 ans <sup>1</sup> : 95,6 %	À 12 ans <sup>1</sup> : Faible : 98,6 % Inter. : 96,5 % Élevé : 90,5 %
Sylvester et coll. 2011 [458]	11,7 ans	173 (curieTx seule)	Cancer localisé	I-125 : 144 Gy	À 15 ans : 80,4 %	À 15 ans : Faible : 85,9 % Inter. : 79,9 % Élevé : 62,2 %

**Principaux résultats des études sur la curiethérapie à bas débit de dose (suite)**

Étude	Suivi médian	n	Patient	Dose prescrite	Survie sans récurrence biochimique (nadir + 2 ng/ml)	
					Population totale	Catégorie de risque
<b>Études rétrospectives</b>						
Crook et coll. 2011 [467]	42 mois, > 30 mois	Total : 1 111 PA néo <sup>2</sup> : 112 (10,1 %) RTE : 46 (4,1 %)	Risque favorable	I-125 : 145 Gy	SSM à 7 ans : 95,2 %	s.o.
Henry et coll. 2010 [468]	4,9 ans	Total : 1 298 PA néo <sup>2</sup> : 574 (44,2 %)	Cancer localisé	I-125 : 145 Gy minimum	À 10 ans : Pop. globale : 72,1 % CurieTx seule : 77,2 % CurieTx + PA néo : 67,3 % p < 0,01	À 10 ans : Faible : 72,3 % Inter. : 73,5 % Élevé : 57,6 %
Nobes et coll. 2009 [469]	54 mois	Total : 400 PA néo : 154 (39 %) RTE : 13 (3 %) PA néo + RTE : 68 (17 %)	Cancer localisé	I-125 : 145 Gy	n.d.	CurieTx seule à 5 ans : Faible : 98 % Inter. : 89 % Élevé : 100 % CurieTx + PA néo à 5 ans : Faible : 91 % Inter. : 87 % Élevé : 88 %
Aaltomaa et coll. 2009 [470]	8 ans	Total : 444 PA néo : 73 (18 %) Autres : 15 (4 %)	Cancer localisé	I-125 : 140 Gy	SSM à l'analyse : 90,2 %	SSM à l'analyse : Faible : 94 % Inter. : 86 % Élevé : 67 %

**Principaux résultats des études sur la curiethérapie à bas débit de dose (suite)**

Étude	Suivi médian	n	Patient	Dose prescrite	Survie sans récurrence biochimique (nadir + 2 ng/ml)	
					Population totale	Catégorie de risque
<b>Études rétrospectives</b>						
Potters et coll. 2008 [471]	82 mois	Total : 1 449 PA <sup>8</sup> : 400 (27 %) RTE : 301 (20 %)	Cancer localisé	I-125 : 144 Gy Pd-103 : 136 Gy	À 12 ans : 77 %	À 12 ans : Faible : 88 % Inter. : 76 % Élevé : 62 %
Martin et coll. 2007 [472]	60,4 mois	Total : 396 PA néo <sup>2</sup> : 259 (65,4 %)	Cancer localisé	I-125 : 145 Gy	À 5 ans : 90,5 %	À 5 ans : Faible : 94,6 %
Zelevsky et coll. 2007 [459]	63 mois	2 693 (curiTx seule)	Stade T1-2	Doses médianes : I-125 : 144 Gy Pd-103 : 130 Gy	n.d.	À 8 ans : Faible : 74 % Inter. : 61 % Élevé : 39 % p < 0,001

APS : antigène prostatique spécifique; conco : concomitante; curiTx : curiethérapie; D90 : dose couvrant 90 % du volume de la prostate; Gy : Gray; I-125 : Iode-125; inter. : intermédiaire; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; PA néo : privation androgénique néoadjuvante; Pd-103 : palladium-123; pts : patients; RTE : radiothérapie externe; SG : score de Gleason; s.o. : sans objet; SP-Karnofsky : statut de performance de Karnofsky; SSM : survie sans maladie.

1. Récurrence biochimique définie comme une augmentation de 0,4 ng/ml au-dessus du nadir.
2. Une privation androgénique a été administrée afin de réduire l'hypertrophie prostatique avant l'implantation des cathéters.
3. Récurrence biochimique définie comme un niveau de l'APS > 0,5 ng/ml.
4. Récurrence biochimique définie comme deux hausses consécutives du niveau de l'APS.
5. Une privation androgénique néoadjuvante a été administrée afin de réduire l'hypertrophie prostatique avant l'implantation des cathéters ou en raison d'un plus long délai avant le traitement.
6. Deux définitions de la récurrence biochimique utilisées, selon la période de l'étude : 1) augmentation ≥ 2 ng/ml au-dessus du nadir et 2) niveau de l'APS > 0,5 ng/ml.
7. Privation androgénique de 3 à 36 mois débutant 3 mois avant l'intervention.
8. Une privation androgénique néoadjuvante a été administrée afin de réduire l'hypertrophie prostatique avant l'implantation des cathéters. Une privation androgénique a aussi été prescrite à certains patients, à la discrétion du médecin (1 à 24 mois).

Une privation androgénique néoadjuvante a été prescrite dans la plupart des études répertoriées. Certaines études ont montré des taux de survie sans récurrence biochimique meilleurs avec la privation androgénique [462], alors que d'autres ont montré l'inverse [468, 472] ou aucun effet [464]. La privation androgénique a été administrée pour réduire la taille de la prostate [462, 464, 465, 467, 471, 472] ou pour les cas présentant des facteurs défavorables [463, 466, 469], ce qui rend difficile l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, la plupart des analyses multivariées n'ont pas permis de mettre en évidence un effet de la privation androgénique néoadjuvante sur la récurrence biochimique [464, 467, 471, 472], sauf celle de Dickinson et coll. qui a montré un bénéfice à l'ajout du traitement néoadjuvant (à 5 ans : 96,8 % contre 93,4 %,  $p = 0,033$ ) [462] et celle de Henry et coll. qui a montré un effet délétère (67,3 % contre 77,2 %,  $p_{\text{multivarié}} = 0,03$ ) [468] (voir tableau ci-dessous).

L'étude RTOG 98-05 a rapporté les toxicités associées à la CBDD en monothérapie [460]. Les principales toxicités aiguës de grades 1, 2 et 3 rapportées ont été d'origine rénale/génito-urinaire (37, 46 et 4 %), gastro-intestinale (19, 10 et 0 %) et sexuelle (12, 9 et 2 %). Des hémorragies de grade 3 sont également survenues chez 3 % des patients. Aucune toxicité de grades 4 et 5 n'a été observée. Les principales toxicités à long terme de grades 1, 2 et 3 ont touché la vessie (22, 20 et 2 %) et les intestins (12, 5 et 0 %). Des dysfonctions sexuelles légères, modérées et sévères ont touché 3, 6 et 3 % des patients, respectivement.

La dose de radiation absorbée par 90 % de la cible (D90) est un facteur particulièrement important pour prévenir la récurrence biochimique. Zelefsky et coll. ont montré que, lorsque la D90 d'I-125 était  $\geq 130$  Gy, la survie sans récurrence biochimique était de 93 % comparativement à 76 % pour une D90  $< 130$  Gy ( $p < 0,001$ ) [459]. Des résultats similaires ont été observés pour le Pd-103 (D90  $\geq 115$  Gy contre  $< 115$  Gy, à 5ans : 92 % contre 83 %,  $p = 0,01$ ). Henry et coll. ont pour leur part noté un taux de survie sans récurrence biochimique significativement supérieur lorsque la D90 d'I-125 était  $\geq 140$  Gy (différence d'environ 10 %,  $p = 0,01$ ), mais les résultats n'étaient pas significativement différents lorsque le seuil de D90 était de 130 Gy (non disponible). Wallner et coll. ont rapporté des résultats similaires en démontrant que les patients ayant reçu une D90 correspondant à la dose prescrite avaient de meilleurs résultats de survie sans récurrence biochimique (à 3 ans : 97 % contre 82 %,  $p = 0,01$ ) [461]. De même, les patients dont le volume total de la prostate (V100) avait reçu  $\geq 90$  % de la dose prescrite ont eu de meilleurs résultats de survie sans récurrence biochimique (à 3 ans : 97 % contre 87 %,  $p = 0,01$ ).

Le tableau suivant présente les facteurs de récurrence biochimique indépendants associés à la CBDD. Les facteurs dont l'effet a été le plus prononcé ont été le score de Gleason, la catégorie de risque et le niveau d'APS prétraitement.

**Facteurs de risque de récurrence biochimique après un traitement de curiethérapie à bas débit de dose**

Facteur de risque	Risque	Valeur p	Remarque	Référence
Score de Gleason	HR = 9,28 (IC 95 % : 2,27-38)	p = 0,002	SG 7-10 vs 2-4	[472]
	HR = 1,47 (IC 95 % : 1,156-1,869)	p = 0,002	---	[471]
	n.d.	p < 0,001	---	[459]
	n.d.	P = 0,002	SG 7-10 vs 3-6	[457]
Catégorie de risque	HR = 3,868	p = 0,002	Élevé vs intermédiaire	[466]
	n.d.	p < 0,01	---	[468]
APS prétraitement	HR = 2,43 (IC 95 % : 1,2-4,9)	p = 0,014	APS > 10 vs 0-10	[472]
	HR = 1,023 (IC 95 % : 1,009-1,037)	p = 0,001	---	[471]
	n.d.	p < 0,001	---	[459]
	n.d.	P = 0,035	APS > 10 vs 0-10	[457]
V100 au jour 30	HR = 1,81 (IC 95 % : 1,04-3,15)	p = 0,034	< 90 % vs ≥ 90 %	[465]
% d'envahissement cylindre cancer +	HR = 1,492 (IC 95 % : 1,024-2,173)	p = 0,037	---	[471]
D90	HR = 1,021 (IC 95 % : 1,014-1,028)	p < 0,001	↑ D90 ↓ risque	[471]
	HR = 0,958 (IC 95 % : 0,929-0,988)	p = 0,006	---	[464]
% de cylindres biopsiques positifs	HR = 1,017	p < 0,001	---	[466]
Stade T	n.d.	p = 0,002	≥ T2a vs T1b-c	[459]
Utilisation PA néoadjuvante	n.d.	p = 0,03	Utilisation ↑ risque	[468]

↑ : augmente; ↓ : réduit; APS : antigène prostatique spécifique; D90 : dose absorbée par 90 % de la cible; n.d. : non disponible; PA : privation androgénique; V100 : volume de la prostate recevant 100 % de la dose prescrite; vs : versus.

Selon l'American Brachytherapy Society (ABS), la CBDD en monothérapie est appropriée pour les patients atteints d'une maladie à faible risque, sans le recours de routine à la combinaison avec la radiothérapie externe ou à la privation androgénique, sauf dans les cas où une réduction de la taille de la prostate est souhaitée ou dans certaines autres circonstances peu communes [473]. Les patients à risque intermédiaire peuvent être candidats à la CBDD en monothérapie, selon le spectre des facteurs de risque, mais celle-ci est souvent combinée à la radiothérapie externe et/ou à la privation androgénique. Les patients de ce groupe de risque dont la maladie présente des caractéristiques favorables peuvent être traités de façon appropriée par CBDD en monothérapie, mais les résultats d'essais cliniques de confirmation sont attendus. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé de recevoir la CBDD en combinaison avec la radiothérapie externe. Pour ces patients, l'utilisation d'une privation androgénique (trimodalité) est aussi à favoriser. Les patients antérieurement traités par résection transurétrale peuvent être candidats à la CBDD, selon la taille de la cicatrice ou de la cavité laissée par la résection. La taille de la prostate n'est généralement pas une contre-indication à la CBDD pour les praticiens expérimentés, mais l'intervention peut être facilitée par une cytoréduction par privation androgénique. En monothérapie, l'ABS recommande l'utilisation d'une dose de 140 à 160 Gy si l'I-125 est utilisé, et de 110 à 125 Gy si le Pd-103 est utilisé.

L'EAU considère la CBDD comme une option de traitement alternative pour les patients présentant une maladie de stade cT1-T2a, un score de Gleason < 7 (ou 3 + 4), un niveau de l'APS ≤ 10 ng/ml, un volume de la prostate

≤ 50 ml, qui n'ont pas d'antécédent de résection transurétrale et qui ont un bon score sur l'échelle IPSS (*International Prostate Symptom Score*) [252]. Le NCCN recommande la CBDD pour les patients atteints d'une maladie à faible risque [1]. Selon cet organisme, l'installation de l'implant est plus difficile et le risque de morbidité, plus élevé, chez les patients présentant une très grosse ou une très petite prostate, chez ceux ayant des symptômes urinaires obstructifs significatifs (IPSS élevé) ou chez ceux qui ont été traités antérieurement par résection transurétrale de la prostate. Une dosimétrie doit être faite à la suite de l'installation de l'implant pour documenter la qualité de l'intervention. La dose recommandée par le NCCN pour l'utilisation d'un implant d'I-125 est de 145 Gy; pour le Pd-103, elle est de 125 Gy.

#### **Curiethérapie à bas débit de dose en surimpression**

En 2015, Morris et coll. ont présenté les résultats de l'étude randomisée multicentrique ASCENDE-RT sous forme d'abrégié au *Genitourinary Cancers Symposium* de l'ASCO [474]. Un total de 400 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire et élevé ont été aléatoirement assignés aux groupes radiothérapie externe (RTE) et curiethérapie à bas débit de dose (CBDD). Tous les patients ont reçu une privation androgénique néoadjuvante de 12 mois et, 8 mois après le début de la privation androgénique, une radiothérapie externe pelvienne de 46 Gy en 23 fractions. Les patients du groupe RTE ont ensuite reçu une surimpression de RTE de 32 Gy en 16 fractions, alors que ceux du groupe CBDD ont reçu une surimpression

de CBDD (I-125) à une dose minimale périphérique de 115 Gy. Après un suivi médian de 6,5 ans, le taux de survie sans récurrence a été significativement plus élevé dans le groupe CBDD (HR = 0,473 [IC 95 % : 0,292-0,765], p = 0,0022; à 3 ans : RTE : 94 % contre CBDD : 94 %; à 5 ans : 77 % contre 89 %; à 7 ans : 71 % contre 86 % et à 9 ans : 63 % contre 83 %). Aucune donnée relative à l'innocuité n'a été rapportée. Cette étude, qui devra faire l'objet d'une analyse plus approfondie après sa publication, pourrait changer les pratiques dans un futur rapproché pour les patients de ces catégories de risque.

### **CURIETHÉRAPIE À HAUT DÉBIT DE DOSE**

La radiothérapie externe avec surimpression par curiethérapie à haut débit de dose (CHDD) est une option de traitement indiquée pour tous les patients présentant une maladie localisée (catégories de risque faible, intermédiaire ou élevé). En comparaison avec la radiothérapie externe utilisée en monothérapie, elle améliore la survie sans progression biochimique. Aucun effet sur la survie globale n'a toutefois été démontré. Les doses totales étudiées pour la radiothérapie externe en traitement combiné ont été de 37,75 Gy en hypofractionnement (2,9 Gy/fraction) ou de 40-45 Gy en fractionnement conventionnel (2 ou 1,8 Gy/fraction). Les experts du Québec consultés utilisent surtout des doses de 40 à 45 Gy en 20 à 25 fractions, ou un hypofractionnement (2,4-4 Gy/fraction) si l'IMRT est utilisée. Les doses évaluées pour la CHDD en surimpression dans les études disponibles ont varié de 9 à 15 Gy en une fraction à 30 Gy en 2 à 5 fractions. Les experts du Québec consultés

utilisent surtout une dose de 15 Gy en une seule fraction. Il est à noter qu'une privation androgénique, d'une durée variable en fonction de la catégorie de risque, a été administrée à tous les patients dans la seule étude randomisée disponible. Les principales toxicités sévères associées au traitement combiné sont d'origine urinaire. La qualité de vie des patients recevant le traitement combiné ne serait pas inférieure à celle des patients recevant la radiothérapie externe seule.

La CHDD peut aussi être utilisée en monothérapie chez les patients à risque faible et intermédiaire. Les données avec des patients à risque élevé suggèrent aussi l'obtention d'un bon contrôle de la maladie avec cette méthode. Bien que le schéma optimal ne soit pas déterminé, une dose de 26 Gy administrée en 2 fractions est un schéma commode et souvent utilisé.

La CHDD est surtout utilisée pour une surimpression en complément à la radiothérapie externe. Des implants (cathéters) sont installés temporairement à l'intérieur de la prostate et le traitement est administré en une ou plusieurs fractions, en chargeant les implants avec une source radioactive d'iridium-192 (Ir-192). Par rapport à la curiethérapie à bas débit de dose, la CHDD a l'avantage d'offrir plus de flexibilité puisque la distribution des doses peut être ajustée par ordinateur après la mise en place de l'implant, ce qui permet de bien cibler les vésicules séminales et certaines autres zones au besoin. Elle permet l'administration d'une dose élevée par fraction de façon très conforme à la cible [475].

### **Curiethérapie à haut débit de dose pour une surimpression en complément à la radiothérapie externe**

Une seule étude randomisée a comparé la combinaison de la radiothérapie et de la CHDD en surdose à la radiothérapie seule (n = 218; suivi médian : 85 mois) [475]. Les patients admissibles étaient atteints d'un cancer de la prostate de stade T1-3, sans métastase, et ils présentaient un niveau d'APS < 50 ng/ml. Presque tous les patients étaient atteints d'une maladie à risque intermédiaire (42 %) ou élevé (54 %). La radiothérapie couvrait la prostate et la partie proximale des vésicules séminales. Le groupe curiethérapie recevait 35,75 Gy en 13 fractions de radiothérapie externe (2,9 Gy/fraction), puis une curiethérapie de 17 Gy en 2 fractions sur une période de 24 heures. Le groupe radiothérapie seule recevait 55 Gy en 20 fractions. Le devis prévoyait que les patients atteints d'une maladie à risque faible et intermédiaire soient traités par privation androgénique néoadjuvante/adjuvante pendant 6 mois, et que ceux présentant une maladie de risque élevé reçoivent une privation androgénique néoadjuvante/adjuvante pouvant durer jusqu'à 3 ans. Une proportion de 76 % des patients ont reçu une privation androgénique; une stratification selon ce critère était prévue à la randomisation. Les taux de survie sans récurrence biochimique (hausse de l'APS > 2 ng/ml au-dessus du nadir ou traitement de sauvetage) à 5, 7 et 10 ans ont été plus élevés dans le groupe curiethérapie (75 %, 66 % et 46 %) que dans le groupe radiothérapie seule (61 %, 48 % et 39 %, p = 0,04). La survie globale n'a toutefois pas été différente entre les groupes (à 5, 7 et 10 ans, curiethérapie : 88 %, 81 % et 67 %, radiothérapie seule : 89 %, 88 %

et 79 %, p = 0,2). L'incidence des toxicités sévères n'a pas été différente entre les groupes curiethérapie et radiothérapie seule en ce qui a trait aux symptômes urinaires (à 7 ans : 30 % contre 31 %) et aux toxicités intestinales (à 7 ans : 6 % contre 7 %). De même, l'incidence de rétrécissement urétral n'a pas été significativement différente entre les groupes (à 7 ans : 2 % et 8 %). Il est à noter que la dose et le fractionnement du groupe radiothérapie seule utilisés dans cette étude étaient différents de ceux les plus couramment utilisés aujourd'hui (74-80 Gy, 2 Gy/fraction).

L'American Brachytherapy Society (ABS) et le Groupe européen de curiethérapie/European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) ont publié chacun, en 2012 et 2013 respectivement, un guide de pratique clinique sur la CHDD, dans lesquels ils rapportaient les résultats de récurrence biochimique et/ou d'innocuité d'une trentaine d'études [476, 477]. Les doses totales administrées ont été très variables, allant de 9 à 15 Gy en une fraction à environ 30 Gy en 2 à 5 fractions, avec une multitude de doses et fractionnements intermédiaires. Les taux de survie sans récurrence biochimique après un suivi de 3 à 6 ans ont généralement varié de 85 % à 100 % pour les patients à risque faible, de 79 % à 98 % pour les patients à risque intermédiaire et de 61 % à 93 % pour les patients à risque élevé. Les taux de survie sans récurrence biochimique après un suivi de 7 à 9 ans ont varié de 90 % à 97 % pour les patients à faible risque, de 79 % à 87 % pour les patients à risque intermédiaire et de 51 % à 89 % pour les patients à risque élevé. Les toxicités génito-urinaires tardives de grade 3 ont varié de 1 % à 9 % dans les études relevées par l'ABS.



Vordermark et coll. ont mené une étude sur la qualité de vie de patients traités par radiothérapie externe (RTG-3D) à 46 Gy suivie d'une surimpression jusqu'à 74 Gy avec de la radiothérapie externe ou d'une surimpression avec deux fractions de 9 Gy de CHDD (n = 84) [478]. Les patients ont rempli les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et PR-25 une seule fois, à un temps médian après la fin des traitements de 14 mois pour le groupe curiethérapie (4-25 mois) et 19 mois pour le groupe radiothérapie (3-32 mois). Dans cette cohorte, 97 % et 93 % des patients des groupes curiethérapie et radiothérapie externe ont répondu aux questionnaires, sauf pour ce qui est de la fonction sexuelle (38 %). Aucune différence entre les groupes n'a été observée, pour toutes les catégories des tests (analyses par catégories). Toutefois, lorsque les résultats ont été examinés par items, pour les problèmes érectiles (questionnaire PR-25), le score a été significativement moins favorable pour les patients du groupe curiethérapie (3,3/4 contre 2,3/4, p = 0,02). Quarante-six pourcent (86 %) des patients du groupe curiethérapie ont eu des problèmes érectiles sévères comparativement à 34 % des patients du groupe radiothérapie externe. Il est toutefois difficile d'interpréter ces résultats en raison du faible taux de réponse au questionnaire sur la fonction sexuelle, du moment où les questionnaires ont été remplis, différent selon le groupe (radiothérapie, médiane de 5 mois plus tard) et du fait qu'une plus grande proportion de patients du groupe curiethérapie ont reçu une privation androgénique dans les 6 mois précédant le moment où ils ont rempli le questionnaire (22 % contre 12 %).

Les facteurs de risque de récurrence biochimique indépendants identifiés par Phan et coll. ont été le niveau de l'APS ( $\leq 10$  contre 10,1 à 20 contre  $> 20$  ng/ml, p = 0,013) et la catégorie de risque (p = 0,03) [479].

#### **Curiothérapie à haut débit de dose en monothérapie**

L'utilisation de la CHDD a été moins étudiée en monothérapie qu'en surimpression à la radiothérapie externe. Toutefois, plusieurs études observationnelles sont parues depuis 2010. Demanes et Ghilezan ont récemment publié une revue systématique dans laquelle les résultats d'efficacité et d'innocuité d'une dizaine d'études ont été rapportés [480]. De nombreux schémas d'administration ont été évalués, allant de 19 Gy en une seule fraction à 54 Gy en 6 fractions, avec une multitude de doses et fractionnements intermédiaires. Après un suivi médian d'environ 3 à 5 ans, les taux de survie sans récurrence biochimique ont varié de 85 % à 100 % chez les patients à faible risque, de 88 % à 100 % chez les patients à risque intermédiaire et de 79 % à 93 % chez les patients à risque élevé. Les taux de survie globale et spécifique au cancer aux mêmes temps de suivi ont été de 87 % ou plus dans toutes les études. Les taux de toxicité génito-urinaire de grade 3 ont varié de 0 % à 11 %, et ceux d'origine gastro-intestinale, de 0 % à 2 %. Les taux de dysfonction érectile ont varié de 11,1 % à 43 %. Une étude sur la qualité de vie a montré que la détérioration de la qualité de vie à la suite d'un traitement de CHDD était transitoire et que les niveaux initiaux étaient retrouvés après 12 semaines [481].

Quatre études rétrospectives supplémentaires, publiées en 2014 et ne paraissant pas dans la revue systématique de Demanes et Ghilezan, ont été répertoriées. Les résultats de récurrence biochimique sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les taux de récurrence biochimique dans ces études ont été comparables à ceux rapportés dans la revue systématique. Il est à noter que les taux de survie sans récurrence biochimique à 3 ans et à 5 ans ont été élevés pour les patients à risque élevé (tableau ci-dessous, n = 162). Les taux de toxicité tardive de grade 3 ont été similaires à ceux observés dans la revue systématique, sauf pour ceux dans l'étude de Ghadjar et coll. qui ont rapporté de la rétention urinaire chez 19 % des patients [482]. Hoskin et coll. ont comparé la toxicité tardive des deux régimes utilisés dans leur étude [483]. L'incidence des toxicités génito-urinaires de grades 1 et 2 a été significativement plus élevée dans le sous-groupe traité avec 31,6 Gy que dans celui traité avec 26 Gy (grade 1 : 48 % contre 24 %, p < 0,001; grade 2 : 32 % contre 10 %, p < 0,001). L'incidence des toxicités génito-urinaires de grade 3 ainsi que celle des toxicités gastro-intestinales de tous les grades n'ont pas été significativement différentes entre les sous-groupes. Yoshioka et coll. ont comparé leurs résultats relatifs à la toxicité (45,5 Gy en 7 fractions) à ceux obtenus avec leur cohorte antérieure traitée avec 54 Gy en 9 fractions [484]. Bien que les taux de toxicité précoce et tardive de grade 3 pour chaque symptôme génito-urinaire et gastro-intestinal mesuré ont été de seulement 3 % ou moins chez les patients traités avec 54 Gy, le traitement avec une dose de 45,5 Gy a été moins toxique puisqu'aucune toxicité de grade 3 n'a été observée chez ces patients.

**Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué la CHDD en monothérapie**

Étude	Suivi	n	Critères d'inclusion	CHDD	PA néoadj/conco/adj	Survie sans récurrence biochimique			
						Pop. totale	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Hoskin et coll. 2014 [483]	47 mois	227	-Stade T1c-T3b -APS < 40 ng/ml -Sans méta.	-26 Gy/2 fx (n = 118) -31,5 Gy/3 fx (n = 109)	n = 179 (79 %) r. faible/inter. : 6 mois r. élevé : 3 ans	À 5 ans : 90 %	s.o.	À 5 ans : 96 % <sup>1</sup>	À 5 ans : 85 % <sup>1</sup>
Yoshida et coll. 2014 [485]	74 mois	100	Pts traités par CHDD	-38 Gy/4 fx (n = 4) -40 Gy/5 fx (n = 1) -54 Gy/9 fx (n = 26) -49 Gy/7 fx (n = 69)	n = 91 (91 %) Médiane : 7 mois	À 5 ans : 94 %	À 5 ans : 100 %	À 5 ans : 97 %	À 5 ans : 90 %
Ghadjar et coll. 2014	6,9 ans	41	Pts risque faible et intermédiaire	38 Gy/4 fx	n = 5 (14 %) Médiane : 7 mois	À 5 ans : 97 %	n.d.	n.d.	s.o.
Yoshioka et coll. [484]	42 mois	63	-Stade T1c-T3b ou T4 <sup>2</sup> , N0M0	45,5 Gy/7 fx	n = 37 (59 %) (+ si > 1 facteur r. inter.) Médianes : -néoadj. : 7 mois -adj. : 18 mois	n.d.	s.o.	À 3 ans : 96 %	À 3 ans : 90 %

Adj. : adjuvant; APS : antigène prostatique spécifique; CHDD : curiethérapie à haut débit de dose; conco : concomitant; fx : fraction; Gy : Gray; inter. : intermédiaire; méta : métastase; n.d. : non disponible; néoadj. : néoadjuvant; pop. : population; pts : patients; r. risque; s.o. : sans objet.

1. Donnée numérique non disponible, estimée à partir du graphique Kaplan-Meier.
2. Stade T4 admissible si seul le col de la vessie était envahi.

### Guides de pratique clinique

L'ABS indique que la CHDD devrait être considérée comme un moyen d'intensification de dose chez tout patient recevant une radiothérapie pour le traitement du cancer de la prostate [477]. Selon l'organisme, ce traitement est particulièrement utile en surimpression pour les patients à risque intermédiaire et élevé. Les contre-indications absolues sont la fistule rectale, l'incapacité à supporter une anesthésie et l'absence de preuve de malignité. En ce qui a trait à la dose, l'ABS soutient que les données actuelles ne permettent pas de recommander un schéma en particulier. En monothérapie, l'ABS reconnaît que la CHDD offre un bon contrôle de la maladie chez les patients à risque faible et intermédiaire, mais qu'elle devrait être considérée comme un traitement expérimental pour les patients à risque élevé (guide de 2012). Les auteurs font toutefois une mise en garde : la CHDD demande une plus grande expertise pour l'utilisation en monothérapie qu'en surimpression, et les établissements qui désirent développer un programme devraient prendre en considération les exigences associées à ce traitement.

Les critères de sélection pour la CHDD publiés par le GEC-ESTRO sont le stade T1b-T3b, tout score de Gleason et tout niveau d'APS [476]. Les contre-indications sont la résection transurétrale effectuée dans les 3 à 6 derniers mois, le flux urinaire maximal < 10 ml/s, l'IPSS > 20, l'interférence de l'arche pubienne, l'inaptitude à adopter la position lithotomique ou à supporter une anesthésie et la fistule rectale. On précise toutefois qu'en raison des autres options disponibles, ce traitement est davantage utilisé

pour les patients à risque intermédiaire et élevé. L'organisme indique qu'il n'y a pas de consensus quant à la séquence de traitement par rapport à la radiothérapie externe et qu'il n'est pas possible de faire des recommandations fermes concernant le schéma à prescrire. Le GEC-ESTRO suggère quelques schémas publiés : 15 Gy en 3 fractions, 11-22 Gy en 2 fractions et 12-15 Gy en une fraction. Pour ce qui est de la CHDD en monothérapie, l'organisme recommande que ce traitement ne soit pas entrepris en dehors d'études cliniques en raison du manque de données à long terme.

Le NCCN indique que la CHDD peut être utilisée seule ou en combinaison avec une radiothérapie externe (40-50 Gy) au lieu de la curiethérapie à bas débit de dose [1]. L'organisme mentionne quelques protocoles de CHDD en surimpression communément utilisés : 9,5-11,5 Gy x 2 fractions, 5,5-7,5 Gy x 3 fractions, 4-6 Gy x 4 fractions. En monothérapie, un protocole de CHDD communément utilisé est 13,5 Gy x 2 fractions. La CHDD utilisée seule est l'une des options recommandées par l'ESMO [486]. Selon NICE, la CHDD doit être considérée en combinaison avec la radiothérapie externe pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé [268]. L'organisme précise toutefois que la CHDD ne devrait pas être proposée comme seul traitement aux patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé. Il est à noter que les recommandations présentées ici ne tiennent pas compte des toutes dernières études sur la CHDD en monothérapie rapportées ci-dessus.

## IRRADIATION PELVIENNE

### Irradiation pelvienne prophylactique

À ce jour, aucune étude randomisée n'a démontré un avantage à l'ajout d'une irradiation pelvienne par rapport à la radiothérapie prostatique seule chez les patients ne présentant pas d'évidence d'une atteinte ganglionnaire pelvienne. Des études de sous-groupes réalisées en fonction de la catégorie de risque ont démontré l'absence d'effet de la radiothérapie pelvienne dans un groupe en particulier (détails ci-dessous). Il est à noter qu'une privation androgénique néoadjuvante/concomitante/adjuvante était administrée à la plupart des patients qui ont participé aux études récentes, notamment à ceux présentant un risque élevé. L'ajout de la radiothérapie pelvienne n'a pas augmenté significativement la toxicité.

Au Québec, la plupart des experts consultés ajoutent une irradiation pelvienne pour les patients à risque élevé. La pratique actuelle pour le traitement des patients de cette catégorie de risque par radiothérapie est d'ajouter une privation androgénique de longue durée à la radiothérapie. Or, le devis de plusieurs études ayant démontré un bénéfice avec l'ajout d'une privation androgénique de longue durée prévoyait d'emblée une radiothérapie pelvienne. En fractionnement conventionnel, les doses de radiothérapie externe recommandées sont de 44 à 50 Gy au volume pelvien et de 74-80 Gy au volume prostatique (voir section [Privation androgénique en association avec la radiothérapie](#)). Une seule étude randomisée évaluant la radiothérapie hypofractionnée

avec irradiation pelvienne a été répertoriée; une dose de 50-52 Gy a été administrée au volume pelvien, et une dose de 70,2 Gy au volume prostatique, ces doses administrées en 26 fractions [455] (voir section [Radiothérapie hypofractionnée](#)).

Selon les données de Hansen et coll., les taux d'incidence d'envahissement ganglionnaire en fonction des catégories de risque de D'Amico sont de 0,8 % pour les maladies à faible risque, de 6,8 % pour celles à risque intermédiaire et de 27,8 % pour celles à risque élevé [325]. L'irradiation pelvienne peut donc paraître préférable à une irradiation uniquement à la prostate pour les patients présentant un risque jugé significatif d'atteinte ganglionnaire. Quelques outils prédictifs permettant d'évaluer le risque d'une atteinte ganglionnaire pelvienne ont été publiés [147, 318, 320, 324, 329, 331].

Trois études randomisées comparant la radiothérapie pelvienne avec surimpression prostatique à la radiothérapie prostatique seule ont été répertoriées [487-489]. Dans l'étude d'Asbell et coll., publiée en 1988, 445 patients ne présentant aucune évidence d'une atteinte ganglionnaire pelvienne à la radiographie ou à la chirurgie ont été répartis aléatoirement à recevoir une irradiation pelvienne de 45 Gy avec une surimpression prostatique de 20 Gy ou une irradiation prostatique seule de 65 Gy (n = 445) [487]. À 5 ans, aucune différence n'a été observée entre les groupes radiothérapie pelvienne et prostatique seule en ce qui a trait au contrôle locorégional (90 % contre 88 %; valeur p non disponible), au contrôle de la maladie à distance (83 % contre 84 %), à l'absence d'évidence de maladie (64 % contre 67 %) et à la survie globale (80 % contre 78 %).

L'étude du Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales GETUG-01 a comparé la radiothérapie pelvienne avec surimpression prostatique (46 Gy au bassin et surimpression prostatique ad 66 à 70 Gy) à la radiothérapie prostatique seule (66 à 70 Gy) pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1b-T3N0pNxM0 (n = 444) [489]. Une privation androgénique néoadjuvante et concomitante de 4 à 8 mois était autorisée pour les patients de la catégorie à risque élevé (T3, score de Gleason  $\geq 7$  ou APS  $\geq 3$  x la limite supérieure du seuil normal [4 ng/ml dans la plupart des centres]; 78,7 % des patients de la cohorte). Après un suivi médian de 42,1 mois, aucune différence n'a été observée entre les groupes radiothérapie pelvienne et radiothérapie prostatique seule en ce qui a trait à la survie sans progression (à 5 ans : 66 % contre 65,3 %, p = 0,34) et à la survie globale (à 5 ans : 86,5 % contre 88,3 %, p = 0,62). Des analyses de sous-groupes selon les catégories de risque n'ont pas démontré une différence de survie sans progression significative selon le champ d'irradiation dans le sous-groupe à risque faible (irradiation pelvienne : 83,9 % contre irradiation prostatique seule : 75,1 %, p = 0,21) ni dans le sous-groupe à risque élevé (59,8 % contre 63,4 %, p = 0,2).

Finalement, à l'aide d'un devis factoriel 2 x 2, l'étude RTOG 94-13 a comparé 1) la radiothérapie pelvienne avec surimpression prostatique à la radiothérapie prostatique seule et 2) la privation androgénique néoadjuvante/concomitante à la privation androgénique adjuvante pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate localisé présentant un niveau d'APS  $\leq 100$  ng/ml et un risque d'atteinte ganglionnaire selon

Roach > 15 % [331] (n = 1 292; T2c-T4 : 73 % et score de Gleason  $\geq 7$  : 73 %) [488]. Les patients atteints d'une tumeur de stade T1c-T4 étaient aussi admissibles si le score de Gleason de leur tumeur était  $\geq 6$ , même si le risque d'atteinte ganglionnaire calculé était < 15 %. Les patients du groupe irradiation pelvienne recevaient une dose de 50,4 Gy au bassin et une surimpression de 19,8 Gy à la prostate, alors que ceux du groupe irradiation prostatique seule recevaient une dose de 70,2 Gy. La privation androgénique néoadjuvante/concomitante était donnée deux mois avant et pendant la radiothérapie. Les résultats de survie sans progression rapportés ici sont ceux relatifs à la définition de récurrence biochimique initialement utilisée de deux augmentations consécutives de l'APS à au moins un mois d'intervalle. Après un suivi médian de 6,6 ans, aucune différence de survie sans progression n'a été observée entre les groupes radiothérapie pelvienne et radiothérapie prostatique seule (p = 0,72). Ce résultat contraste avec celui d'une analyse intermédiaire de la même étude publiée en 2003 après un suivi médian de 5 ans, qui démontrait un avantage significatif de survie sans progression en faveur de la radiothérapie pelvienne [490]. Une interaction significative entre le champ de traitement et le moment de l'administration de la privation androgénique a été mise en évidence en ce qui a trait à la survie sans progression (p = 0,035) et la survie globale (p = 0,027), suggérant que les quatre combinaisons de traitement ne sont pas toutes égales entre elles. Des analyses de comparaison par paires n'ont toutefois pas permis de démontrer une supériorité statistiquement significative de l'un des traitements par rapport aux autres après ajustement pour comparaisons multiples.

Les études GETUG-01 et RTOG 94-13 n'ont pas montré plus de toxicité pour le groupe irradiation pelvienne que pour le groupe irradiation prostatique seule. Les taux de toxicité précoce de grade  $\geq 3$  d'origine digestive rapportés dans l'étude GETUG-01 ont tous été sous les 3 % dans les deux groupes, et les toxicités d'origine urinaire étaient de 8,4 % dans le groupe radiothérapie prostatique seule et de 3,1 % dans le groupe irradiation pelvienne [489]. Des toxicités tardives de grade  $\geq 3$  d'origine digestive ont été rapportées chez 10,7 % des patients dans les deux groupes, et celles d'origine urinaire, chez 16,3 % des patients du groupe radiothérapie prostatique seule et chez 15,3 % de ceux du groupe irradiation pelvienne. Dans l'étude RTOG 94-13, les toxicités précoces n'ont pas été différentes dans les quatre groupes, alors que les toxicités digestives tardives de grade  $\geq 3$  ont été significativement différentes dans les groupes, la combinaison privation androgénique néoadjuvante/concomitante et irradiation pelvienne ayant occasionné le taux de toxicité le plus élevé (5 % contre 1 à 2 % pour les autres groupes,  $p = 0,002$ ).

Malgré les résultats négatifs des études décrites ci-dessus, la plupart des experts du Québec consultés ajoutent une irradiation pelvienne à la radiothérapie prostatique pour les patients présentant une maladie à risque élevé. Cela s'explique par le fait que la pratique actuelle pour le traitement des patients de la catégorie à risque élevé est d'ajouter une privation androgénique de longue durée (2 à 3 ans) à la radiothérapie. Or, parmi les cinq études qui ont évalué l'ajout d'une privation androgénique de longue durée, trois ont ajouté une radiothérapie pelvienne d'emblée

pour tous les patients [491-493], alors que dans les deux autres, l'omission de la radiothérapie pelvienne était prévue [494] ou permise [495] en l'absence d'une atteinte confirmée (voir section [Privation androgénique en association avec la radiothérapie](#)). L'adhésion à certains de ces protocoles implique donc l'utilisation d'une radiothérapie pelvienne. Toutefois, si, lors de la planification, le risque de toxicité digestive prévu est prohibitif, l'irradiation est omise afin de ne pas compromettre une couverture adéquate du volume de la prostate.

L'étude RTOG 09-24 est présentement en phase de recrutement pour évaluer l'effet de la radiothérapie pelvienne en comparaison avec la radiothérapie prostatique seule chez les patients à risque intermédiaire, spécifiquement (NCT01368588). Les résultats sont prévus pour juillet 2027.

Dans son guide de pratique clinique, l'EAU ne fait mention de l'irradiation pelvienne que pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire avérée [252]. Le NCCN indique que les patients atteints d'une maladie à risque élevé sont candidats à une irradiation des ganglions pelviens et que, pour les patients à risque intermédiaire, une telle irradiation peut être considérée [1]. Selon NICE, la radiothérapie pelvienne devrait être considérée pour les patients atteints d'une maladie localement avancée chez qui le risque d'une atteinte pelvienne est  $> 15$  %, selon la formule de Roach, et pour qui une privation androgénique néoadjuvante et une radiothérapie radicale sont planifiées [268].

**Irradiation pelvienne dans le cas d'une atteinte ganglionnaire avérée**

Chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne avérée, il a été démontré que la radiothérapie prostatique avec irradiation pelvienne combinée à une privation androgénique adjuvante offre un meilleur contrôle de la maladie et un meilleur contrôle à distance par rapport au même traitement de radiothérapie et une privation androgénique administrée seulement au moment de la récurrence. L'adhésion à ce protocole implique donc l'ajout d'une irradiation pelvienne à la radiothérapie prostatique pour ces patients.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire, l'utilisation de la radiothérapie semble offrir un bénéfice de survie spécifique au cancer et de survie globale. En effet, une étude rétrospective réalisée à partir des données du registre SEER (n = 1 100) a démontré, à l'aide d'analyses de régression multivariées, que l'utilisation d'une radiothérapie (externe ou externe + curiethérapie) réduisait le risque de mortalité par cancer de la prostate de 33 % (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,54-0,84], p < 0,01) et le risque de mortalité globale de 32 % (HR = 0,68 [IC 95 % : 0,58-0,81], p < 0,01) par rapport à la non-utilisation de la radiothérapie [496]. Le registre ne permettait toutefois pas de savoir si une irradiation pelvienne avait été faite.

Quant à l'effet spécifique de l'irradiation pelvienne sur les résultats oncologiques des patients présentant une atteinte ganglionnaire, aucune étude randomisée ne l'a directement évalué. Toutefois, la pratique actuelle est généralement d'ajouter systématiquement une irradiation pelvienne en raison du fait que, parmi les études qui ont démontré la supériorité du traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique chez les patients à risque élevé, celles qui permettaient l'inclusion de patients présentant une atteinte ganglionnaire prévoient toutes l'ajout d'une irradiation pelvienne à leur devis [491, 492, 494, 495, 497] (voir section **Privation androgénique en association avec la radiothérapie**). Des analyses de l'étude RTOG 85-13 ont aussi démontré le bénéfice oncologique du traitement combiné (radiothérapie et privation androgénique adjuvante contre radiothérapie immédiate et privation androgénique différée à la progression), spécifiquement pour le sous-groupe de patients présentant une atteinte ganglionnaire [498]. Une adhésion au protocole de ces études implique donc l'utilisation d'une irradiation pelvienne chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne.

Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade cN1M0 ou pN1M0 et qui n'ont pas de comorbidité sévère, l'EAU recommande l'utilisation d'une irradiation pelvienne et d'une privation androgénique adjuvante de longue durée [252].



### **PRIVATION ANDROGÉNIQUE EN ASSOCIATION AVEC LA RADIOTHÉRAPIE**

Chez les patients atteints d'une maladie à risque élevé, la privation androgénique de longue durée (2 à 3 ans) est associée à de meilleurs résultats oncologiques que celle de courte durée. Pour les patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire, les données actuelles ne permettent pas de guider la pratique de façon définitive. La pratique au Québec pour le traitement des patients de cette catégorie de risque est hétérogène. Lorsqu'une privation androgénique est utilisée, la durée est de 4 à 6 mois. Le moment de l'administration de la privation androgénique ne semble pas avoir d'effet significatif sur les résultats oncologiques. Certains experts prescrivent une privation androgénique en néoadjuvant dans certains cas particuliers afin de réduire la taille de la tumeur avant la radiothérapie, ce qui peut diminuer le risque de toxicité. La radiothérapie offre un bénéfice démontré dans le traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique de longue durée. La qualité de vie des patients recevant une privation androgénique de longue durée est réduite par rapport à celle des patients qui la reçoivent sur une courte durée.

Sept études randomisées ayant comparé le traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique à la radiothérapie seule ont été répertoriées [491, 492, 494, 497, 499-501]. Le tableau ci-dessous présente les résultats de survie globale et de survie spécifique au cancer de la prostate de ces études. Les populations de quelques études incluaient surtout des patients de la catégorie de risque élevé [491, 492, 494, 500], tandis

que d'autres études incluaient aussi une bonne proportion de patients présentant des caractéristiques de risque intermédiaire [497, 499, 501]. Des quatre études permettant l'inclusion de patients présentant une maladie de stade N1, trois prévoyaient l'administration d'une radiothérapie pelvienne à tous les patients [491, 492, 497] et une ajoutait une irradiation pelvienne seulement aux patients présentant une atteinte ganglionnaire confirmée par lymphangiographie, TDM ou lymphadénectomie [494]. Une des trois études qui excluaient les patients présentant une atteinte ganglionnaire incluait tout de même une radiothérapie pelvienne au traitement; elle pouvait toutefois être omise en présence de certains facteurs de faible risque [501]. Les doses de radiothérapie administrées au pelvis étaient de l'ordre de 44 à 50 Gy, et celles administrées à la prostate, de 65 à 70 Gy. Les traitements de privation androgénique étaient de courte durée (3 à 6 mois, débuté en néoadjuvant) [497, 499-501] ou de plus longue durée [491, 492, 494].

Le traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique a été associé à une meilleure survie globale en comparaison avec la radiothérapie seule dans presque toutes les études (tableau ci-dessous). Les études n'ayant pas démontré de bénéfice de survie globale avec le traitement combiné étaient celles dans lesquelles on avait administré une privation androgénique de 3 ou 4 mois [497, 500], à l'exception de l'étude RTOG 94-08 qui a démontré un bénéfice [501]. Le traitement combiné a aussi été associé à une augmentation de la survie spécifique au cancer de la prostate dans presque toutes les études. La seule étude qui n'a pas démontré de bénéfice de survie spécifique au cancer de la prostate avec le traitement combiné est

celle dans laquelle une privation androgénique de 3 mois était administrée [500]. La combinaison d'une privation androgénique d'au moins 4 à 6 mois à la radiothérapie semble donc apporter un bénéfice de survie aux patients présentant une maladie localement avancée.

La plupart des études n'ont pas rapporté la distribution des patients inclus en fonction des catégories de risque. Il est donc difficile d'identifier les patients qui peuvent bénéficier de l'ajout d'une privation androgénique sur la base d'une telle classification. Certaines études comptaient en très grande majorité des patients présentant des caractéristiques de risque élevé, et ces études ont toutes montré un bénéfice en faveur de l'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie [491, 492, 500]. Dans l'étude RTOG 94-08, une grande proportion des patients à risque intermédiaire ont été inclus (faible : 35 % et intermédiaire : 54 %), et dans celle de D'Amico, les patients de cette catégorie de risque étaient bien représentés selon les caractéristiques de base des patients [499, 501]. Ces études ont montré un bénéfice pour la population globale en faveur de l'ajout de la privation androgénique. De plus, des analyses de sous-groupes de l'étude RTOG 94-08 ont démontré des bénéfices de survie globale et de survie spécifique au cancer de la prostate en faveur de l'ajout de la privation androgénique pour le sous-groupe à risque intermédiaire (survie globale : HR = 1,23 [IC 95 % : 1,02-1,49], p = 0,03; survie spécifique : HR = 2,49 [IC 95 % : 1,5-4,11], p = 0,004), mais pas pour celui à risque faible [501]. Il est important de mentionner que ces analyses n'avaient pas été planifiées *a priori* et que le devis ne prévoyait pas de stratification en fonction des catégories de risque à la randomisation.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes de l'étude RTOG 85-31 ont montré que l'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie était associé à un bénéfice de survie globale chez les patients des sous-groupes dont le score de Gleason était de 8 à 10 (à 10 ans : 39 % contre 25 %, p = 0,0046) et 7 (52 % contre 42 %, p = 0,026), mais pas pour le sous-groupe 2 à 6 (57 % contre 51 %, p = 0,24) [494]. Un effet bénéfique significatif de survie spécifique au cancer de la prostate a aussi été démontré, mais seulement pour le sous-groupe au score de Gleason 8-10 (à 10 ans : 73 % contre 60 %, p = 0,0039). Une stratification avait été appliquée à la randomisation en fonction des classes de score de Gleason 2-5, 6-7 et 8-10. En conclusion, les données actuelles semblent confirmer que l'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie est indiqué pour les patients atteints d'une maladie à risque élevé et que les patients de la catégorie à risque intermédiaire pourraient aussi en bénéficier.

Au Québec, la pratique pour le traitement des patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire est hétérogène. Le nombre de facteurs de risque intermédiaire présents et le score de Gleason (4 + 3 contre 3 + 4) peuvent influencer la prise de décision.

### Principaux résultats des études randomisées ayant comparé la combinaison de traitement radiothérapie et privation androgénique à la radiothérapie seule

Étude [suivi médian]	Critère d'inclusion	Radiothérapie	Privation androgénique (PA)	Survie globale à 10 ans (PA + RT vs RT)	Survie spécifique au cancer de la prostate à 10 ans (PA + RT vs RT)
<b>Privation androgénique débutant en néoadjuvant</b>					
Jones et coll. 2001 (RTOG 94-08) [501] [9,1 ans] n = 1 979	-T1b-T2bN0M0 -APS ≤ 20 ng/ml -SP-K ≥ 70	-RT pelvienne <sup>1</sup> : 46,8 Gy -RT prostate : 66,6 Gy -1,8 Gy/fx	Néoadj./conco. -Début : 2 mois avant RT -Durée : 4 mois	62 % vs 57 % HR2 = 1,17 (IC 95 % : 1,01-1,35) p = 0,03	96 % vs 92 % HR2 = 1,87 (IC 95 % : 1,27-2,74) p = 0,001
Denham et coll. 2011 (TROG 96.01) [500] [10,6 ans] n = 818	-T2b-T4N0M0	-Pas de RT pelvienne -RT prostate : 66 Gy -2 Gy/fx	Néoadj -Durée 3 mois : Début : 2 mois avant RT -Durée 6 mois : Début : 5 mois avant RT	PA 6 mois vs PA 3 mois vs RT seule 71 % vs 63 % vs 57,5 % HR3 = 0,48 (IC 95 % : 0,48-0,83) p = 0,0008	PA 6 mois vs PA 3 mois vs RT seule 89 % vs 81 % vs 78 % HR3 = 0,49 (IC 95 % : 0,32-0,74) p = 0,0008
Roach et coll. 2008 (RTOG 86-10) [497] [pts vivants : 12,5 ans] n = 456	-Grosse tumeur (≥ 5 x 5 cm, T2-4) -N0-1	-RT pelvienne : 44-46 Gy -RT prostate : ad 65-70 Gy -1,8-2 Gy/fx	Néoadj./conco. -Début : 2 mois avant RT -Durée : 4 mois	43 % vs 34 % p = 0,12	77 % vs 64 % p = 0,01
D'Amico et coll. 2008 [499, 502] [7,6 ans] n = 206	-T1b-T2bN0M0 avec ≥ 1 facteur défavorable <sup>4</sup> -SP-ECOG 0-1 -Espérance de vie ≥ 10 ans	-Pas de RT pelvienne -RT prostate : 70 Gy -1,8-2 Gy/fx	Néoadj./conco./adj. -Début : 2 mois avant RT -Durée : 6 mois	À 8 ans : 74 % vs 61 % HR2 = 1,8 (IC 95 % : 1,1-2,9) p = 0,01	HR2 = 4,1 (IC 95 % : 1,4-12,1) p = 0,01

### Principaux résultats des études randomisées ayant comparé la combinaison de traitement radiothérapie et privation androgénique à la radiothérapie seule (suite)

Étude [suivi médian]	Critère d'inclusion	Radiothérapie	Privation androgénique (PA)	Survie globale à 10 ans (PA + RT vs RT)	Survie spécifique au cancer de la prostate à 10 ans (PA + RT vs RT)
<b>Privation androgénique débutant en concomitance avec la RT</b>					
Bolla et coll. 2010 (EORTC 22863) [491] [9,1 ans] n = 415	-T1-2 + grade OMS 3 -T3-4, tous grade OMS -N0-1M0 (gg iliaques communs ou para-aortiques exclus) -SP-OMS : 0-2 -Âge : < 80 ans	-RT pelvienne : 50 Gy -RT prostate : 70 Gy -2 Gy/fx	Conco./adj. -Début : jour 1 RT -Durée : 3 ans	58 % vs 40 % HR = 0,6 (IC 95 % : 0,45-0,8) p = 0,0004	90 % vs 70 % HR = 0,38 (IC 95 % : 0,24-0,6) p < 0,0001
Granfors et coll. 2006 [492] [suivi moyen : 9,7 ans] n = 91	-Maladie localement avancée, N0-1M0 -Âge < 76 ans	-RT pelvienne : 50 Gy -RT prostate : 65 Gy	Orchidectomie 4-5 semaines avant RT	À l'analyse : 24 % vs 13 % p = 0,03	À l'analyse : 64 % vs 43 % p = 0,02
<b>Privation androgénique adjuvante</b>					
Pilepich et coll. 2005 (RTOG 85-31) [494] [7,6 ans] n = 977	-≥ T3 ou tous T, N1 -PR pT3 avec marge + -Tumeur ≥ 5 x 5 cm, patients exclus, excepté si gg + hors pelvis -SP-K > 60	-RT pelvienne si N+ (28 %) : 44-46 Gy -RT prostate : 65-70 Gy -RT prostate si postPR : 60-65 Gy -1,8-2 Gy/fx	Adj -Début : dernière semaine de RT Durée : ad progression	49 % vs 39 % p = 0,002	84 % vs 78 % p = 0,0052

Adj. : adjuvante; APS : antigène prostatique spécifique; conco. : concomitante; fx : fraction; gg : ganglions; Gy : gray; HR : hazard ratio; néoadj. : néoadjuvante; OMS : Organisation mondiale de la santé; PA : privation androgénique; PR : prostatectomie radicale; pts : patients; RT : radiothérapie; SP-ECOG : statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); SP-K : statut de performance de Karnofsky; SP-OMS : statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

1. La RT pelvienne était omise pour les patients chez qui la dissection des ganglions (évaluation chirurgicale) était négative, pour ceux présentant un niveau d'APS < 10 ng/ml ou pour ceux atteints d'une tumeur dont le score de Gleason était < 6.
2. Risque calculé pour RT seule par rapport à RT + PA.
3. PA 6 mois contre RT seule.
4. Facteurs défavorables : APS > 10 ng/ml, score de Gleason 7-10, évidence d'un envahissement extracapsulaire ou d'un envahissement des vésicules séminales.

L'étude RTOG 94-13 a évalué l'effet du moment de l'administration de la privation androgénique (néoadjuvante/concomitante contre adjuvante) lorsqu'utilisée en combinaison avec la radiothérapie (design factoriel 2 x 2, seconde variable : ajout ou non d'une radiothérapie pelvienne à la radiothérapie prostatique). Dans la mise à jour publiée par Lawton et coll. en 2007, aucune différence n'a été observée en relation avec le moment de l'administration de la privation androgénique pour le critère d'évaluation principal, la survie sans progression ( $p = 0,66$ ) [488]. Bien que des analyses d'interaction entre le moment de la privation androgénique et le champ d'irradiation aient démontré que les quatre groupes à l'étude n'étaient pas égaux en ce qui a trait à la survie sans progression et à la survie globale, les analyses de comparaison par paires n'ont pas pu mettre en évidence la supériorité de l'un des quatre modes de traitement par rapport aux autres après correction pour comparaison multiple. Cette étude suggère donc que le moment de l'administration de la privation androgénique par rapport à la radiothérapie n'a pas d'effet significatif. Toutefois, de l'avis d'experts, l'administration d'une privation androgénique en néoadjuvant peut, dans certains cas particuliers, être faite afin de réduire la taille de la tumeur et, par conséquent, diminuer le risque de toxicité de la radiothérapie.

La durée de la privation androgénique lorsque combinée à la radiothérapie a été évaluée dans trois études (tableau ci-dessous) [493, 495, 500]. Les patients inclus dans ces études appartenaient pratiquement tous à la catégorie de risque élevé. L'étude TROG 96.01 a démontré qu'une privation androgénique de 6 mois offre un bénéfice de survie globale et

de survie spécifique au cancer de la prostate en comparaison avec une privation androgénique de 3 mois [500]. L'étude EORTC 22961 a comparé pour sa part une privation androgénique d'une durée de 6 mois à une privation androgénique de 3 ans [495]. Le devis prévoyait une analyse de non-infériorité pour le critère de survie globale. L'hypothèse de non-infériorité de la privation androgénique de 6 mois par rapport à la privation androgénique de 3 ans n'a pas été statistiquement démontrée. Une analyse non planifiée, réalisée en appliquant un intervalle de confiance bilatéral de 95,71 %, suggère que la privation androgénique de 6 mois est inférieure à celle de 3 ans ( $HR = 1,42$  [IC 95,71 % : 1,09-1,85]). Cette étude a aussi démontré un avantage de survie spécifique au cancer de la prostate en faveur de la privation androgénique de 3 ans. Par ailleurs, l'étude RTOG 92-02, qui comparait une privation androgénique de 4 mois à une privation androgénique de 28 mois, a démontré un avantage de survie sans maladie (critère principal) en faveur du traitement à long terme (à 10 ans : 22,5 % contre 13,2 %,  $p < 0,0001$ ) [493]. Bien qu'un avantage de survie spécifique au cancer de la prostate ait aussi été démontré en faveur de la privation androgénique à long terme, la survie globale n'a pas été significativement différente entre les groupes. Toutefois, des analyses supplémentaires pour le sous-groupe avec score de Gleason 8-10 a montré que le traitement combiné avec privation androgénique à long terme était associé à un bénéfice pour tous les critères évalués, notamment la survie sans maladie (à 10 ans : 21 % contre 9 %,  $p < 0,0001$ ), la survie globale (45 % contre 32 %,  $p = 0,0061$ ) et la survie spécifique au cancer de la prostate (80 % contre

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

## 3.7

### RADIOTHÉRAPIE RADICALE

67 %,  $p = 0,0072$ ). Globalement, ces résultats semblent démontrer qu'une privation androgénique à long terme, soit de 2 ou 3 ans, devrait être proposée aux patients présentant un risque élevé.

L'étude PCS-IV, présentement en cours, compare la durée de la privation androgénique (36 contre 18 mois) chez des patients à risque élevé traités avec une radiothérapie pelvienne et une surimpression prostatique (NCT00223171). Les résultats préliminaires de cette étude présentés au congrès de l'ASCO en 2013 suggèrent que la durée de la privation androgénique pourrait être réduite de 36 à 18 mois sans compromettre les résultats oncologiques (survie globale : HR = 1,15 [IC 95 % : 0,85-1,56],  $p = 0,366$  et survie spécifique au cancer de la prostate : HR = 1,07 [IC 95 % : 0,62-1,84],  $p = 0,819$ ) [503].

## Principaux résultats des études randomisées ayant mesuré l'effet de la durée de la privation androgénique

Étude [suivi médian]	Critère d'inclusion	Radiothérapie	Privation androgénique (PA)	Survie globale (longue vs courte durée)	Survie spécifique au cancer prostate (longue vs courte durée)
Denham et coll. 2011 (TROG 96.01) [500] [10,6 ans] n = 818	-T2b-T4 (Risque élevé : 84 %)	-Pas de RT pelvienne -RT prostate : 66 Gy -2 Gy/fx	Néoadj. 6 mois vs 3 mois -Durée 3 mois : Début : 2 mois avant RT -Durée 6 mois : Début : 5 mois avant RT	PA 6 mois vs PA 3 mois 71 % vs 63 % HR1 = 0,75 (IC 95 % : 0,57-0,99) p = 0,045	PA 6 mois vs PA 3 mois 89 % vs 81 % HR1 = 0,57 (IC 95 % : 0,37-0,88) p = 0,011
Bolla et coll. 2009 (EORTC 22961) [495] [6,4 ans] n = 970	-T1c-T2bN1-2M0 -T2c-T4N0-2M0 -APS ≤ 40x limite sup. normale -SP-OMS 0-2	-RT pelvienne <sup>2</sup> : 50 Gy -RT prostate : 70 Gy -2 Gy/fx	Conco./adj. 3 ans vs 6 mois Début : jour 1 RT	À 5 ans : 85 % vs 81 % HR3,4 = 1,42 (ICS 95,71 % : 1,79) p (non-infériorité) = 0,65	À 5 ans : 96,8 % vs 95,3 % HR4 = 1,71 (IC 95 % : 1,14-2,57) p = 0,002
Horwitz et coll. 2008 (RTOG 92-02) [493] [Pts vivants : 11,3 ans] n = 1 554	-T2c-T4N0-XM0 -APS < 150 ng/ml -SP-K ≥ 70	-RT pelvienne : 45 Gy -RT prostate : 65-70 Gy -1,8-2 Gy/fx	Néoadj./conco./adj. vs néoadj./conco. -Début : 2 mois avant RT -Durée : 28 mois vs 4 mois	À 10 ans : 54 % vs 52 % p = 0,36 HR <sup>5</sup> = 0,92 (IC 95 % : 0,80-1,06) p = 0,24	À 10 ans : 89 % vs 84 % p = 0,0042 HR4 = 0,66 (IC 95 % : 0,5-0,86) p = 0,0019

Adj. : adjuvante; APS : antigène prostatique spécifique; conco. : concomitante; fx : fraction; Gy : gray; HR : hazard ratio; ICS : intervalle de confiance supérieur; néoadj. : néoadjuvante; PA : privation androgénique; pts : patients; RT : radiothérapie; SP-K : statut de performance de Karnofsky; SP-OMS : statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé; sup. : supérieure; vs : versus.

1. PA 6 mois contre PA 3 mois. Analyse multivariée.

2. Radiothérapie pelvienne obligatoire pour les stades N+ et irradiation prostatique seule permise si stade N-.

3. Calcul de risque de non-infériorité. Intervalle de confiance ajusté à l'analyse intermédiaire : 95,71 %. Interprétation : la non-infériorité de la privation androgénique à court terme par rapport à la privation androgénique à long terme n'est pas statistiquement démontrée.

4. Risque de la privation androgénique de courte durée contre celle de longue durée.

5. À l'analyse multivariée.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Afin d'évaluer l'effet de la radiothérapie dans le traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique, trois études randomisées ont comparé la privation androgénique à long terme combinée ou non à la radiothérapie chez des patients à risque élevé (tableau ci-dessous) [504-506]. Les deux plus grandes études, NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 et SPCG-7/SFUO-3, ont démontré un avantage de survie globale et de survie sans progression en faveur du traitement combiné. Par ailleurs, les résultats de survie globale de l'étude de Mottet et coll. ont été très similaires dans les deux groupes, et la différence entre les groupes en ce qui a trait à la survie spécifique au cancer de la prostate n'a pas été statistiquement significative [504]. Toutefois, la survie sans progression, critère d'évaluation principal de cette étude, a été significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement combiné que dans celui ayant reçu la privation androgénique seule (à 5 ans : 61 % contre 8,5 %,  $p < 0,0001$ ). Ces résultats suggèrent que la radiothérapie a un effet bénéfique dans le traitement combiné radiothérapie et privation androgénique chez les patients présentant un risque élevé.



### Principaux résultats des études randomisées ayant évalué l'effet de la radiothérapie dans le traitement combiné de radiothérapie et privation androgénique

Étude [suivi médian]	Critère d'inclusion	Radiothérapie	Privation androgénique (PA)	Survie globale (RT + PA vs PA seule)	Survie spécifique au cancer de la prostate (RT + PA vs PA seule)
Warde et coll. 2011 Mason et coll. 2015 (NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07) [505, 507] [8 ans] n = 1 205	-T3-4N0-XM0 -T2 et APS > 40 ng/ml -T1-2 et APS > 20 ng/ml et SG ≥ 8 -Âge < 80 ans -SP-ECOG 0-2	-RT pelvienne <sup>1</sup> : 45 Gy -RT prostate : 65-69 Gy -Début : ≤ 8 semaines postrandomisation -1,8-2 Gy/fx	PA à vie -Orchidectomie ou agoniste LHRH -Début : avant randomisation	<u>Médianes</u> : 10,9 vs 9,7 mois À 10 ans : 55 % vs 49 % HR = 0,7 (IC 95 % : 0,57-0,85) p < 0,001	À l'analyse <sup>2</sup> : 86 % vs 71,8 % HR = 0,46 (IC 95 % : 0,34-0,61) p < 0,001
Mottet et coll. 2012 [504] [5,6 ans] n = 264	-T3-4N0 -pT3 (biopsie), N0M0 -Âge < 80 ans -SP-K ≥ 70 -Espérance de vie ≥ 7 ans	-RT pelvienne : 46 Gy -RT prostate : 68-70 Gy -Début ≤ 3 mois postrandomisation -1,8-2 Gy/fx	PA de 3 ans	À l'analyse : 71,4 % vs 71,5 %	À l'analyse : 93 % vs 86 % p = 0,0586
Widmark et coll. 2009 (SPCG-7/SFUO-3) [500] [7,6 ans] n = 880	-cT1b-T2N0M0 et grade OMS 2-3 -cT3N0M0 et tous grades OMS -APS ≤ 70 ng/ml -Âge < 76 ans -Espérance de vie > 10 ans -Bon statut de performance	-Pas d'irradiation pelvienne -RT prostate : ≥ 70 Gy	PA jusqu'à progression ou décès -Début : à la randomisation	À 10 ans : 70 % vs 61 % RR = 0,68 (IC 95 % : 0,52-0,89) p = 0,004	À 10 ans : 88 % vs 76 % RR = 0,44 (IC 95 % : 0,3-0,66) p < 0,0001

APS : antigène prostatique spécifique; fx : fraction; Gy : gray; HR : hazard ratio; OMS : Organisation mondiale de la santé; PA : privation androgénique; RR : risque relatif; RT : radiothérapie; SP-ECOG : statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); SP-K : statut de performance de Karnofsky; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

- Lorsqu'une atteinte ganglionnaire était écartée par l'histologie, la RT pelvienne était omise et une dose de 65-69 Gy était administrée au champ prostatique. La RT pelvienne pouvait aussi être omise si elle était jugée inappropriée par le médecin.
- Non disponible directement; notre calcul. Groupe RT + PA : survivants : 398, décès par cancer de la prostate : 65, décès d'une autre cause : 140; groupe PA seule : survivants : 342, décès par cancer de la prostate : 134, décès d'une autre cause : 126.

Pour ce qui est des toxicités précoces reliées à la radiothérapie, Horwitz et coll. (RTOG 92-02) ont rapporté des taux de toxicité maximale par patient de grades 1, 2, 3 et 4 de 26 %, 55 %, 9 % et 1 % dans le groupe radiothérapie et privation androgénique de courte durée, et de 28 %, 54 %, 7 % et 1 % dans le groupe radiothérapie et privation androgénique de longue durée [493]. Les toxicités ont touché principalement la vessie et les intestins. En ce qui a trait aux effets indésirables associés à la privation androgénique, les taux de toxicité maximale par patient de grades 1, 2, 3 et 4 ont été de 9 %, 7 %, 4 % et < 1 % dans le groupe privation androgénique de courte durée et de 16 %, 6 %, 4 % et 1 % dans le groupe privation androgénique de longue durée. Les principaux effets indésirables ont été la diarrhée et les taux élevés de l'aspartate aminotransférase (AST).

Lawton et coll. ont examiné les toxicités de grades  $\geq 3$  à long terme de trois études menées par le RTOG (RTOG 85-31, 86-10 et 92-02, incluses dans les tableaux précédents) et ils ont mis en parallèle les niveaux de toxicité de la radiothérapie seule (RT) combinée à une privation androgénique de courte durée (RT + PAC) ou à une privation androgénique de longue durée (RT + PAL) ( $n = 2\ 906$ ) [508]. Les taux de toxicité tardive maximale globale de grade  $\geq 3$  ont été de 13 %, 7 % et 10 % pour les groupes RT, RT + PAC et RT + PAL, respectivement. Les taux de toxicités d'origine génito-urinaire ont été de 9 %, 5 % et 6 %, ceux des toxicités d'origine gastro-intestinale, de 4 %, 1 % et 3 %, et ceux des toxicités d'autres origines, de 2 %, 1 % et 1 %. Des analyses multivariées ont montré qu'un âge > 70 ans était associé à des toxicités moindre (contre  $\leq 70$  ans, HR = 0,78

[IC 95 % : 0,62-1,00],  $p = 0,0476$ ). De plus, comparativement à la RT seule, la RT + PAC a causé significativement moins de toxicité (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,39-0,74],  $p = 0,0001$ ), tout comme la RT + PAL, sans toutefois que le seuil de signification statistique soit atteint (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,62-1,01],  $p = 0,0566$ ).

Certaines études ont tenté de déterminer si la privation androgénique augmente le risque de mortalité cardiovasculaire. Dans l'étude RTOG 86-10, les taux de décès associés à un événement cardiovasculaire à 10 ans n'ont pas été significativement différents entre les groupes radiothérapie et privation androgénique et radiothérapie seule (à 4 mois : 12,5 % contre 9,1 %,  $p = 0,32$ ) [497]. Dans l'étude EORTC 22863, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes radiothérapie et privation androgénique et radiothérapie seule en ce qui a trait aux décès d'une cause cardiovasculaire (à 3 ans, patients présentant une maladie cardiovasculaire au début de l'étude : 15,1 % contre 17,5 %,  $p = 0,6$ ; patients sans maladie cardiovasculaire connue : 9,1 % contre 4,1 %,  $p = 0,25$ ). De même, Efstathiou et coll. ont montré, à partir des données de l'étude RTOG 85-31, que le taux de décès de cause cardiovasculaire n'était pas différent entre les groupes radiothérapie et privation androgénique (long terme) et radiothérapie seule (à 9 ans : 8,4 % contre 11,4 %,  $p = 0,17$ ).

Dans l'étude EORTC 22961, Bolla et coll. ont comparé les scores de qualité de vie à 1,5 ans entre les groupes privation androgénique de longue durée (3 ans) et de courte durée (6 mois) [495]. Aucune différence n'a été observée

entre les groupes en ce qui a trait à l'échelle fonctionnelle de l'EORTC QLQ-C30. Pour ce qui est de l'échelle des symptômes, les scores de fatigue (25,5 contre 21,9 points,  $p = 0,02$ ) et d'insomnie (23,6 contre 18 points,  $p = 0,006$ ) ont été plus élevés dans le groupe privation androgénique à long terme. En ce qui a trait aux éléments du questionnaire spécifiques au cancer de la prostate, le groupe traité avec une privation androgénique à long terme présentait significativement plus de symptômes de bouffées de chaleur (43,5 contre 12,6 points,  $p < 0,001$ ), de gynécomastie (6,4 contre 5,7 points,  $p = 0,009$ ), d'œdème des membres inférieurs (12,5 contre 8,5 points,  $p = 0,02$ ), de réduction de l'intérêt pour l'activité sexuelle (73,9 contre 58,5 points,  $p < 0,001$ ) et de réduction de l'activité sexuelle (79,2 contre 69,8 points,  $p < 0,001$ ) en comparaison avec le groupe qui avait suivi le traitement à court terme.

Le NCCN recommande l'ajout d'une privation androgénique de 2 à 3 ans à la radiothérapie pour les patients de la catégorie de risque élevé [1]. Pour la catégorie de risque intermédiaire, l'ajout d'une privation androgénique à la radiothérapie peut être considéré; la durée recommandée est alors de 4 à 6 mois. L'EAU recommande l'ajout d'une privation androgénique à long terme à la radiothérapie pour les patients de la catégorie de risque élevé et précise que la privation androgénique seule est inappropriée pour les patients atteints d'une maladie localement avancée (T3-4N0M0) [252]. Pour les patients atteints d'une maladie de stade T2c-T3N0-X et de score de Gleason 2 à 6, la privation androgénique de courte durée avant et pendant la radiothérapie peut être recommandée. Pour les patients

présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne, une radiothérapie avec irradiation pelvienne et une privation androgénique adjuvante à long terme sont recommandées. L'ESMO indique que, pour les patients de la catégorie de risque intermédiaire, la radiothérapie combinée à une privation androgénique ou à une curiethérapie à débit de dose élevé sont des options de traitement [486]. Pour les patients de la catégorie de risque élevé, la radiothérapie combinée à une privation androgénique d'au moins 2 ans est une option recommandée.

### COMPARAISON DES OPTIONS DE TRAITEMENT

Les principales options de traitement présentement utilisées pour le traitement du cancer de la prostate localisé comprennent la prostatectomie

radicale (PR), la radiothérapie (RT) externe, la curiethérapie (CuT), la surveillance active et l'observation vigilante [509]. Le tableau suivant résume la position du NCCN concernant l'utilisation de ces différentes modalités de traitement.

#### Utilisation des différentes modalités de traitement en fonction du niveau de risque et de l'espérance de vie (NCCN)

Niveau de risque	Espérance de vie	Observation vigilante	Surveillance active	Prostatectomie radicale	Radiothérapie ou curiethérapie	Privation androgénique
Très faible risque	< 10 ans	X				
	Entre 10 et 20 ans		X			
	≥ 20 ans		X	X	X	
Faible risque	< 10 ans	X				
	≥ 10 ans		X	X <sup>1</sup>	X	
Risque intermédiaire	< 10 ans	X			X <sup>2,3</sup>	
	≥ 10 ans			X <sup>1</sup>	X <sup>2,3</sup>	
Risque élevé				X <sup>1</sup>	X <sup>4,5</sup>	
Risque très élevé				X <sup>1</sup>	X <sup>5,6</sup>	X <sup>7</sup>

1. Avec ou sans la dissection des ganglions lymphatiques pelviens
  2. Radiothérapie avec ou sans privation androgénique (4 à 6 mois), avec ou sans curiethérapie
  3. Curieithérapie seule
  4. Radiothérapie avec privation androgénique (2 à 3 ans)
  5. Curieithérapie et radiothérapie externe, avec ou sans privation androgénique (2 à 3 ans)
  6. Radiothérapie avec privation androgénique à long terme
  7. Chez les patients non admissibles à une thérapie curative
- Tiré de [417].

Il est essentiel d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ces interventions pour déterminer la meilleure option de traitement possible pour le patient. Plusieurs études ont comparé l'efficacité et l'innocuité de ces interventions, mais aucune de niveau de données probantes élevé. L'efficacité sera d'abord abordée et l'innocuité sera ensuite discutée.

## EFFICACITÉ

### Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)

À l'hiver 2011, l'UETMIS du CHU de Québec a reçu de la part des chefs du Département de radio-oncologie et du Service d'urologie une demande d'évaluation portant sur les options de traitement offertes aux patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. Cette demande visait à proposer un programme de soins pour les patients suivis au CHU de Québec pour un cancer de la prostate localisé de manière à soutenir une prise de décision éclairée et partagée.

Pour répondre à cette demande, l'UETMIS a publié au mois de juillet 2014 une revue de la littérature dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la PR, de la RT externe, de la CuT et de la surveillance active<sup>1</sup> pour la prise en charge du cancer de la prostate localisé [510]. La recherche

1 Surveillance active – Comme c'est un concept relativement récent, la distinction entre la surveillance active et l'observation vigilante n'a pas toujours été faite dans les articles retenus. L'utilisation du terme « surveillance active » peut parfois inclure les deux types d'observation selon l'étude rapportée.

documentaire a permis de répertorier les études pertinentes publiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 (PR contre RT externe : 2002) et le 24 mars 2014. Les sous-sections qui suivent résument les analyses et les conclusions du document. Pour plus de détails, le lecteur est prié de consulter le document original ([Les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés : amélioration du processus décisionnel partagé au CHU de Québec](#)).

### *Prostatectomie radicale contre radiothérapie externe/curiethérapie*

La majorité des études (registres populationnels) qui ont comparé la PR à la RT externe en ce qui a trait à la mortalité spécifique au cancer de la prostate [511-520] et de toutes causes confondues suggèrent une réduction du risque en faveur de la PR après un suivi de plus de cinq ans (mortalité spécifique : 8/11 études; décès toutes causes : 6/8 études) [511-521]. Au total, quatre études sur six ayant comparé les effets de la PR aux traitements par radiations, sans distinction entre la RT externe et la CuT, ont observé un plus faible risque de mortalité spécifique en faveur de la PR [521-524]. Il est à noter que certaines populations utilisées dans l'analyse se recoupent dans plusieurs études.

Aucune des quatre études comparant la PR à la CuT n'a rapporté de différence quant au risque de mortalité par cancer de la prostate [514, 519, 520, 525]. Les résultats des études sur la comparaison de la PR avec la CuT ne permettent pas de conclure à l'avantage de l'un ou l'autre des traitements concernant la mortalité provenant de toutes causes de décès confondues [514, 519, 520, 526, 527]. Ces derniers résultats comparant la PR à la CuT reposent toutefois sur des études dont la période d'observation était inférieure à 10 ans.

Les auteurs rapportent que certaines limites doivent être prises en considération et qu'elles teintent les résultats. Ainsi, aucune étude *randomisée* n'a été menée, ce qui entraîne des limites inhérentes à la méthodologie. Dans l'ensemble, tous ces résultats proviennent de données de registres (données rétrospectives) dans lesquels l'information concernant les caractéristiques des interventions réalisées (type de chirurgie, doses de radiation, prise d'hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante et cotraitements) et celle des patients (comorbidités) n'est pas toujours complète et disponible ou comparable. La durée du suivi était aussi souvent inadéquate (moyenne ou médiane inférieure à 10 ans). De plus, il est à noter que les résultats de plusieurs des études disponibles portent sur des méthodes de PR ouverte ou de RT externe qui ne reflètent que peu ou pas les pratiques actuelles.

#### **Prostatectomie radicale contre surveillance active**

Selon les résultats de deux études randomisées, la PR était associée à une réduction du risque de mortalité par cancer de la prostate comparativement à l'observation vigilante (*watchful waiting*) [528-531]. Dans l'étude PIVOT, la différence était statistiquement significative uniquement pour les patients ayant un cancer de la prostate à risque élevé d'évolution [532]. Les résultats des huit études observationnelles (registres de tumeurs ou bases de données populationnelles) suggèrent que la PR est associée à une réduction de la mortalité par cancer de la prostate comparativement à la surveillance active ou à l'observation vigilante [511, 512, 514, 521, 523, 533-535]. Toutes les études observationnelles retenues dans la revue de littérature suggèrent toutefois

que la PR, comparativement à la surveillance active ou à l'observation vigilante, est associée à une réduction de la mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues [511, 512, 514, 521, 523, 526, 533-538]. Dans une étude, la différence n'a été observée que pour le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu d'autre traitement durant le suivi [538].

Les auteurs rapportent qu'il est difficile de déterminer, dans l'ensemble des études observationnelles, le type (p. ex. : biopsies, tests) et la fréquence du suivi réalisé auprès des patients des groupes sous surveillance ou encore de distinguer la surveillance active de l'observation vigilante.

#### **Radiothérapie externe ou curiethérapie contre surveillance active**

Aucune étude randomisée n'a évalué la survie après une RT externe ou une CuT comparativement à une surveillance active. La majorité des résultats des études observationnelles ne suggèrent pas que le risque de mortalité par cancer de la prostate après un traitement par RT diffère de celui observé chez des patients suivis à l'aide de la surveillance active ou de l'observation vigilante [511, 512, 514, 523, 533, 534]. Néanmoins, la RT semble associée à un risque de mortalité de toutes causes de décès confondues plus faible, bien qu'une distinction n'ait pas été faite précisément entre la RT externe ou la CuT dans ces études [514, 521, 533, 534, 536, 537]. Les résultats d'une seule étude spécifique à la CuT suggèrent que cette option thérapeutique est associée à un risque de mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues plus faible que celui observé dans un groupe de patients avec surveillance active dans les six mois suivant le diagnostic [514].

Les auteurs rapportent encore une fois que la durée médiane du suivi est inférieure à cinq ans dans trois études, ce qui rend difficile l'évaluation de la mortalité [533, 537, 539]. L'information quant aux doses de radiation n'est précisée dans aucune des études sur la RT externe. Seules quatre études ont rapporté la prise d'hormonothérapie [511, 521, 533, 539]. De plus, dans plusieurs études, tous les patients ont été traités avant les années 2000, ce qui limite la comparaison avec les pratiques de RT actuelles [511, 512, 521, 533, 536, 537].

#### **Curiethérapie contre radiothérapie externe**

En 2015, Morris et coll. ont présenté les résultats de l'étude randomisée multicentrique ASCENDE-RT sous forme d'abrégié au *Genitourinary Cancers Symposium* de l'ASCO [474]. Tous les patients (n = 400, risque intermédiaire et élevé) ont reçu une privation androgénique néoadjuvante de 12 mois et, 8 mois après le début de la privation androgénique, une radiothérapie externe pelvienne de 46 Gy en 23 fractions. Les patients du groupe RT externe ont ensuite reçu une surimpression de RT externe de 32 Gy en 16 fractions, alors que ceux du groupe curiethérapie ont reçu une surimpression de curiethérapie (I-125) à une dose minimale périphérique de 115 Gy. Après un suivi médian de 6,5 ans, le taux de survie sans récurrence a été significativement plus élevé dans le groupe curiethérapie (HR = 0,473 [IC 95 % : 0,292-0,765], p = 0,0022; à 3 ans : RT externe : 94 % contre curiethérapie : 94 %; à 5 ans : 77 % contre 89 %; à 7 ans : 71 % contre 86 % et à 9 ans : 63 % contre 83 %). Aucune donnée sur l'innocuité n'a été rapportée. Cette étude, qui devra faire l'objet d'une analyse plus approfondie après sa

publication, pourrait changer les pratiques dans un futur rapproché pour les patients appartenant à ces catégories de risque.

Au total, cinq études rétrospectives ont comparé la survie des patients traités par CuT et par RT externe [514, 519, 520, 526, 527]. Les résultats obtenus semblent montrer que l'efficacité des deux traitements ne serait pas différente. Puisqu'il y a peu de données probantes, une conclusion définitive concernant la comparaison de l'efficacité entre la CuT et la radiothérapie externe ne peut être faite.

#### **Constats de l'UETMIS du CHU de Québec**

À la suite de cette revue de la littérature, les auteurs concluent :

- que les données actuelles sur les traitements à visée curative ne permettent pas d'établir la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Le bénéfice attendu pour un patient à la suite d'un traitement du cancer de la prostate doit donc être mis en relation avec les avantages et les risques pour la santé qui s'y rattachent ainsi que les valeurs et préférences du patient.
- que la surveillance active est une option valable malgré certaines incertitudes. Très peu d'études ont porté précisément sur la surveillance active, la plupart combinant plutôt l'observation vigilante et la surveillance active. Pour cette raison, il est difficile de porter un jugement éclairé sur la valeur d'un tel traitement.

À la suite de cette publication, de nouvelles données sont maintenant disponibles.

**Comparaison des modalités de traitement : méta-analyse en réseau**

Xiong et coll. ont publié en 2014 une méta-analyse en réseau pour comparer l'efficacité et l'innocuité des différents traitements [509]. Les résultats de 21 études randomisées inclus dans 48 publications ont été retenus (n = 7 350) [193, 532, 540-583]. Les auteurs évaluent que la qualité des données varie de modérée à bonne. Les traitements comparés comprennent la surveillance (active ou observation vigilante) ainsi que la PR et la RT conventionnelle. Le tableau suivant résume les différents résultats observés.

**Résumé des résultats obtenus dans la méta-analyse en réseau de Xiong et coll.**

Résultats	Nombre d'études	Résultats
<b>Efficacité</b>		
Mortalité spécifique au cancer de la prostate	16 études	PR supérieure à la surveillance (active ou observation vigilante) (OR = 0,60 [IC 95 % 0,37 – 0,98]).
Mortalité – général	17 études	Aucune différence significative entre les traitements
<b>Innocuité</b>		
Dysfonction gastro-intestinale – tardive	16 études	Aucune différence significative entre les traitements
Dysfonction urinaire – tardive	15 études	Aucune différence significative entre les traitements

IC : intervalle de confiance; OR : odds ratio  
 Tiré de [509].



Les auteurs concluent que les données limitées disponibles suggèrent que différents traitements peuvent être optimaux avec divers résultats d'efficacité et d'innocuité en fonction du patient. Ces résultats mettent en évidence l'importance de discuter des choix possibles avec le patient et de prendre une décision partagée en tenant compte des avantages et des inconvénients de chacune des modalités d'intervention. Des études supplémentaires seront nécessaires pour réduire le degré d'incertitude.

À la suite de cette revue de littérature, l'incertitude concernant le meilleur traitement à utiliser est toujours présente. Les études menées à ce jour, rétrospectives pour la majorité, n'ont pas permis d'établir de manière définitive les avantages, sur le plan de la survie, d'un type de traitement par rapport à un autre. Pour cette raison, le choix du traitement devrait reposer en grande partie sur les préférences du patient et l'avis des médecins (urologue, chirurgien, radio-oncologue) en tenant compte du niveau de risque d'évolution du cancer, de l'espérance de vie, de l'âge, de l'état de santé, de l'attitude envers les éventuels effets indésirables possibles et de la perception des risques de la maladie par rapport aux avantages potentiels du traitement. La présentation des cas devant un comité multidisciplinaire des thérapies du cancer peut faciliter la prise de décision.

### **INNOCUITÉ**

La PR, la RT externe, la CuT et la surveillance active ont un impact à divers niveaux sur la qualité de vie du patient. Une comparaison de ces traitements du point de vue de l'innocuité pour le cancer localisé de la prostate est essentielle afin de prendre une décision partagée et éclairée. Très peu de données objectives sur la qualité de vie sont disponibles pour le traitement du cancer de la prostate, principalement en raison d'un manque d'études prospectives.

### **Surveillance active**

La surveillance active n'apparaît pas comme une option générant plus de détresse psychologique que les autres options possibles. Par contre, il faut prendre en considération que la détresse psychologique est présente chez certains patients. Bien que la surveillance active permette d'éviter les effets secondaires liés au traitement, cette modalité peut entraîner un risque accru de problèmes psychologiques pouvant avoir des effets significatifs sur la qualité de vie du patient ([détails](#)).

### **Prostatectomie radicale**

La PR peut causer une détérioration de la fonction sexuelle et une dysfonction urinaire. L'absence de données suffisantes fait en sorte qu'il est difficile de conclure pour l'instant concernant le risque d'hernie inguinale.

Plusieurs études ont montré que la PR peut avoir un effet négatif significatif sur la qualité de vie, puisqu'elle peut causer une détérioration de la fonction

sexuelle et de l'incontinence urinaire [584-587]. Dans l'étude PCOS, 8,7 % des hommes ont eu une perte de contrôle urinaire après un suivi de 24 mois et 41,9 % d'entre eux ont noté une détérioration de la fonction sexuelle (de modérée à élevée) dans leur vie quotidienne [588]. Un retour à des fonctions sexuelle et urinaire normales a été habituellement observé deux à trois ans après l'intervention [589, 590]. Sanda et coll. ont rapporté que l'incontinence urinaire était maximale deux mois suivant l'opération, après quoi une amélioration graduelle était notée chez la plupart des patients [587]. Un total de 26 % des patients ont rapporté qu'une détérioration de la fonction sexuelle était considérée comme un « gros problème », tandis que 76 % d'entre eux ont déclaré que l'incontinence urinaire était un « très petit problème » ou « pas un problème du tout ».

Bien que certains progrès aient été faits pour diminuer ces effets indésirables (préservation des nerfs lors de la PR ou PR assistée par robot), leur impact sur la qualité de vie reste controversé. Préserver les paquets vasculo-nerveux réduit l'incidence de l'impuissance et peut également contribuer à l'amélioration de la fonction urinaire [587, 589-591]. Quelques études ont montré que la douleur et la fatigue senties à la suite d'une PR s'atténuent généralement dans les 12 mois qui suivent l'intervention [590, 592, 593].

#### **Radiothérapie externe/curiethérapie**

La RT externe et la CuT peuvent causer de la dysfonction urinaire et gastro-intestinale ainsi qu'une détérioration de la fonction sexuelle [594]. La présence de fatigue a aussi été notée. L'augmentation de

**l'incidence de l'apparition d'un second cancer primaire en raison des radiations n'a pas été clairement démontrée.**

Les deux traitements peuvent entraîner des symptômes tels que l'urgence à uriner ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de l'incontinence qui compromettent la fonction urinaire globale et la qualité de vie du patient. La toxicité aiguë sévère prédominante après une CuT est la rétention urinaire nécessitant un cathéter [595]. Roeloffzen et coll. ont observé que la rétention urinaire aiguë après la CuT peut se produire chez 8 à 10 % des patients et qu'elle a un effet négatif significatif sur la qualité de vie jusqu'à 6 ans après le traitement [595, 596]. Une étude prospective multicentrique a montré que les effets négatifs de la RT externe sur les symptômes urinaires peuvent s'atténuer à 12 mois pour revenir sensiblement à la normale 24 mois après le traitement [587]. Dans la même étude, les patients ayant eu une CuT à bas débit de dose ont rapporté une irritation urinaire importante, une obstruction et de l'incontinence urinaire par rapport à leur état normal. De l'incontinence urinaire après une CuT a été rapportée chez 4 à 6 % des patients un à deux ans suivant le traitement. Par ailleurs, 18 % des patients dans le groupe CuT à bas débit de dose et 11 % de ceux dans le groupe RT externe ont signalé une détresse modérée ou élevée associée aux symptômes urinaires un an après le traitement.

Il a été démontré que la radiothérapie externe et la CuT ont un impact significatif sur l'intestin et le rectum [587, 597]. L'apparition des symptômes peut survenir pendant ou peu après le traitement et parfois persister. Sanda et coll.

ont rapporté une urgence à déféquer, une augmentation de la fréquence, de la douleur, de l'incontinence fécale ou de l'hématochézie associées à la fonction intestinale chez 9 % des patients un an après une RT externe ou une CuT à bas débit de dose [587]. Dans une étude rétrospective, 13,2 % des patients ont rapporté de l'incontinence fécale ayant un impact sur leurs activités quotidiennes après une CuT pour un cancer de la prostate localisé après un suivi de deux ans (n = 143 hommes) [598]. Une analyse multivariée non randomisée a suggéré des effets indésirables moins graves après une CuT qu'après une RT externe ou une PR en raison d'une atteinte moins profonde [599].

Roeloffzen et coll. ont signalé une détérioration statistiquement significative de la qualité de vie chez les patients traités avec une CuT après un suivi de six ans pour des dysfonctions urinaire, intestinale, physique et sexuelle et la présence de douleur [596]. Cependant, la plupart de ces changements n'étaient pas cliniquement pertinents. Les seuls effets significatifs ont été la présence de troubles émotionnels et une diminution de l'activité sexuelle. Une intervention sur le plan de la diète n'a pas eu d'effet positif statistiquement significatif sur les troubles gastro-intestinaux ou d'autres aspects de la qualité de vie des patients après une RT [600]. Sanda et coll. ont montré que l'ajout d'un traitement adjuvant à une privation androgénique a augmenté les effets indésirables de la RT externe ou de la CuT sur la sexualité ainsi que la fatigue [587]. La détérioration significative de la fonction intestinale avec une privation androgénique ajoutée à la RT externe a été notée à 12 et 24 mois après la fin de la RT [601].

La fatigue a souvent été rapportée après une RT externe. Toutefois, à condition que la fatigue soit temporaire, elle ne semble pas avoir de conséquences sur la qualité de vie des patients [602, 603]. Les patients traités par CuT interstitielle semblent montrer une légère baisse de la qualité de vie générale [604]. Une diminution du statut physique et une baisse de l'état fonctionnel ont été rapportées au cours des premiers mois après l'implantation, avec un retour à la normale un an suivant l'implantation [605].

L'UETMIS du CHU de Québec a analysé l'incidence de la présence d'un second cancer primaire à la suite d'un traitement par radiations [510]. Les auteurs ont observé que diverses analyses des registres SEER, deux études basées sur les données de la RAMQ et un registre ontarien suggèrent que la RT externe pourrait être associée à un risque plus élevé de cancer de la région pelvienne [606-608], de la vessie [607, 609-613] ou du rectum [607, 609, 611, 612, 614, 615] comparativement au traitement par PR ou à l'absence de traitement. Certaines limites présentes dans ces analyses ont été soulevées. Par exemple, le tabagisme et les autres expositions environnementales cancérigènes n'ont pas été évalués dans les études recensées. De plus, les différences de risque observées entre les groupes en valeur absolue sont de très faible amplitude et inférieures à 1 %. Enfin, aucune des études incluses n'a évalué précisément l'effet de l'IMRT, considéré comme un standard actuel en RT externe, sur les seconds cancers survenant minimalement cinq ans après le traitement.

### Comparaison des traitements pour l'évaluation de l'innocuité

La majorité des effets indésirables se produisent dans la première année suivant le traitement, avec une certaine amélioration par la suite [587, 616, 617]. La chirurgie a généralement un plus grand impact sur la fonction érectile et la continence urinaire, tandis que la RT a plus de conséquences sur la fonction gastro-intestinale et elle cause de l'irritation urinaire [618].

La limite principale de toutes les études publiées évaluant la qualité de vie est liée à l'absence de randomisation entre les traitements, ce qui induit la présence d'un biais de sélection pouvant influencer sur les résultats obtenus. L'information concernant les résultats comparatifs repose en grande partie sur les résultats de cohortes observationnelles non randomisées. La collecte des effets indésirables est moins uniforme et standardisée dans un contexte hors étude (devis rétrospectif) que lorsque le devis est prospectif. La comparaison de l'efficacité et de l'innocuité des traitements nécessite un suivi à long terme, ce qui a un effet direct sur la qualité de vie, car celle-ci varie en fonction du temps.

L'étude CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) a comparé la qualité de vie à long terme après différents traitements du cancer de la prostate localisé [618]. La cohorte finale était composée de 3 294 patients (PR : 860, PR avec préservation des nerfs : 1 139, RT externe : 386, CuT : 684, privation androgénique : 161, surveillance active/observation attentive : 64). Le suivi médian a été de 74 mois (50 à 102 mois). La PR avec préservation des nerfs a été comparée aux autres traitements.

### Fonction physique et santé mentale

Tous les traitements ont entraîné une baisse des capacités physiques, la privation androgénique présentant le moins d'effets à 10 ans. Tous les traitements ont été suivis d'une baisse des fonctions physiques à 2 ans en comparaison avec la PR avec préservation des nerfs ( $p < 0,01$ ). Par contre, aucune différence significative n'a été notée à 5 ans (valeur  $p$  entre 0,2 et 0,7) et 10 ans (valeur  $p$  entre 0,6 et 1,0), exception faite de la PR sans préservation des nerfs ( $p < 0,01$ ). Très peu de différence a été notée concernant la santé mentale entre les traitements (0 à 2 ans : valeur  $p$  entre 0,03 et 0,8). La RT externe et la CuT ont été suivies d'une baisse en comparaison avec la PR avec préservation des nerfs entre 0 et 5 ans ( $p < 0,01$ ). Aucune différence significative n'a été observée à 10 ans (valeur  $p$  entre 0,2 et 0,6).

### Fonction sexuelle

La fonction sexuelle a diminué de manière significative durant la première année à la suite de tous les traitements, la chirurgie ayant un plus grand impact et la privation androgénique se traduisant par une diminution non significative ( $p < 0,01$  pour tous, privation androgénique :  $p = 0,05$ ). Une amélioration a été observée après 2 ans suivant la plupart des traitements, sans retour à l'état d'avant l'intervention. Les traitements non chirurgicaux ont été associés à une moins grande détérioration de la fonction sexuelle que la PR avec préservation des nerfs. Une différence significative à 10 ans a été notée seulement chez les patients ayant eu une PR sans préservation des nerfs en comparaison avec une PR avec préservation des nerfs ( $p < 0,01$ , autres traitements : valeur  $p$  entre 0,3 et 0,8).

### **Fonction urinaire**

La chirurgie a un plus grand impact sur la fonction urinaire à 1 an que les traitements non chirurgicaux. Une amélioration a été observée après 2 ans, mais les résultats sont demeurés inférieurs en comparaison avec les traitements non chirurgicaux. Tous les traitements non chirurgicaux ont moins de conséquences sur la fonction urinaire que la PR avec préservation des nerfs à 2 ans et 5 ans ( $p < 0,01$ ). Aucune association n'a été faite entre la préservation des nerfs et la fonction urinaire (valeur  $p$  entre 0,2 et 0,7).

### **Fonction gastro-intestinale**

Une légère variation de la fonction gastro-intestinale a été observée entre les traitements. La RT externe a montré une plus grande diminution de la fonction gastro-intestinale à 2, 5 et 10 ans tandis que la CuT a montré une diminution à 5 et 10 ans en comparaison avec la PR avec préservation des nerfs (RT externe : 2 ans :  $p < 0,01$ , 5 ans :  $p = 0,03$ , 10 ans :  $0,01$ ; CuT : 2 ans :  $p = 0,08$ , 5 ans :  $p = 0,03$ , 10 ans :  $p < 0,01$ ).

Les auteurs concluent que les traitements chirurgicaux compromettent davantage les fonctions sexuelle et urinaire tandis que l'utilisation de la RT externe a un plus grand effet sur la fonction intestinale. Une amélioration est notée avec le temps pour la plupart des fonctions étudiées.

Le tableau suivant compare l'incidence des principaux effets indésirables possibles et les avantages et inconvénients que peuvent induire la prostatectomie radicale et la radiothérapie (externe ou CuT).

En conclusion, de nombreux patients traités pour un cancer de la prostate localisé auront, pour la plupart, des effets indésirables post-traitement qui influenceront sur leur vie quotidienne. Chaque patient doit donc être informé des effets indésirables potentiels pour prendre une décision éclairée au sujet du traitement choisi.

**Incidence des principales complications observées à la suite d'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie (externe ou curiethérapie)**

Complications	Risque estimé		
	PR	RT	CuT
<b>Fonction gastro-intestinale</b>			
Diarrhée, incontinence, fréquence, douleur, hématochézie, crampes abdominales [619]	< 15 %	15 à 40 %	15 à 20 %
Complication gastro-intestinales aiguës [620-625]			
Grade 2	n.d.	Entre 1,9 et 14 %	Entre 0 et 8 %
Grade 3		Entre 0 et 1 %	Entre 0 et 0,2 %
Complications gastro-intestinales tardives [620, 622-627]			
Grade 2	n.d.	Entre 1,4 et 19 %	Entre 2 et 12 %
Grade 3		Entre 0 et 2,9 %	Entre 0 et 2,6 %
<b>Fonction urinaire</b>			
Sténose urétrale [620, 621, 624, 628, 629]	Entre 6,5 et 8,4 %	Entre 0 et 1,7 %	Entre 2 et 7 %
Complications urinaires aiguës [620-624]			
Grade 2	n.d.	Entre 6 et 49 %	Entre 23 et 68 %
Grade 3		Entre 0 et 3 %	Entre 2,9 et 8 %
Complications urinaires tardives [620, 622-624, 626]			
Grade 2	n.d.	Entre 0 et 27 %	Entre 6,5 et 45 %
Grade 3		Entre 1 et 5 %	Entre 2,2 et 18 %

**Incidence des principales complications observées à la suite d'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie (externe ou curiethérapie) (suite)**

Complications	Risque estimé					
	PR		RT		CuT	
<b>Fonction érectile</b>						
Dysfonction érectile [619]	80 à 90 % 60 % après 2 ans		50 à 60 % après 2 ans		20 à 50 % après 2 ans	
Dysfonction érectile [630-637]						
	T0	T ≥ 12 mois	T0	T ≥ 12 mois	T0	T ≥ 12 mois
	Entre 17 et 44 %	Entre 64 et 92 %	Entre 30 et 61 %	Entre 51 et 85 %	Entre 12 et 38 %	Entre 35 et 64 %

CuT : curiethérapie; n.d. : non disponible; PR : prostatectomie radicale; RT : radiothérapie externe.

**Comparaison des avantages et des limites des différents traitements**

Traitements	Avantages	Limites
Surveillance active/ observation vigilante	Évite des traitements inutiles Absence d'effets indésirables observés avec la chirurgie ou les radiations	Anxiété potentielle associée au fait de ne pas traiter un cancer diagnostiqué Examens médicaux réguliers (APS, biopsies) Possibilité que le moment opportun de traitement soit manqué
Prostatectomie radicale	Utilisation de l'APS comme marqueur fiable Stadification post-traitement bien établie Essais démontrant une réduction du nombre des décès spécifiques au cancer de la prostate Possibilité de préserver les nerfs Données sur les résultats à long terme disponibles Récupération possible avec la radiothérapie externe	Risques chirurgicaux (infection, saignement, réaction à l'anesthésie) Activité physique limitée à la période de récupération (2-4 semaines) Dysfonction urinaire et érectile
Radiothérapie externe	Évite un séjour à l'hôpital et les risques de la chirurgie Ambulatoire, impact limité sur la vie quotidienne Essais démontrent une réduction du nombre des décès spécifique au cancer de la prostate Ajout d'un traitement hormonal possible Incontinence rare	Absence de stadification post-traitement Traitements quotidiens pendant 6 à 8 semaines Fatigue possible à la fin du traitement
Curiethérapie	Risques chirurgicaux minimes, ambulatoire, une seule intervention chirurgicale Meilleure pour le cancer de la prostate à faible risque Offre une dose plus élevée à la cible, moins aux tissus environnants Données sur les résultats à long terme disponibles Incontinence rare	Non recommandée en monothérapie chez les patients à risque élevé Absence de stadification post-traitement Non recommandée pour les hommes avec symptômes des voies urinaires inférieures Les effets indésirables transitoires associés à la fonction urinaire (rétention, urgence, fréquence) plus communs qu'avec les autres thérapies

*Adapté de [638].*



L'ESMO stipule qu'il n'existe pas de consensus concernant la gestion optimale du cancer de la prostate localisé. Compte tenu de l'éventail des options de traitement et des effets indésirables associés, les patients devraient avoir la possibilité de consulter à la fois l'urologue, le chirurgien oncologue et le radio-oncologue. Les patients doivent être avertis que les traitements du cancer de la prostate peuvent entraîner des dysfonctions sexuelle, urinaire et gastro-intestinale.

L'ESMO recommande, pour des patients à :

- faible risque : aucun avantage pour le traitement actif n'a été démontré en ce qui a trait à la survie globale. L'observation doit être discutée et devrait être une option pour ces patients.
- risque intermédiaire : les options incluent la PR, la RT externe associée à un traitement anti-androgénique et à la CuT à haut débit.
- risque élevé ou maladie localement avancée : les options incluent la RT externe ainsi que le traitement anti-androgénique pendant au moins deux ans. La prostatectomie radicale associée à la lymphadénectomie étendue peut être envisagée dans des cas soigneusement sélectionnés.

Des études cliniques sont présentement en cours pour comparer ces traitements (<http://clinicaltrials.gov>) :

1. *Effectiveness of Localized Prostate Cancer Treatments* (E-PROSTCaT) (NCT01492751, fin estimée de l'étude : mars 2015)

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité des trois principaux traitements chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé (PR, RT externe et CuT). L'objectif principal est d'évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients. La survie sans récurrence biochimique, la survie globale et la survie spécifique au cancer de la prostate seront également évaluées.

2. *Active surveillance, radical prostatectomy, or radiation therapy in treating patients with localized prostate cancer* (NCT00632983, fin estimée de l'étude : décembre 2013)

Étude randomisée de phase III comparant la surveillance active à la PR et aux traitements par radiation chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé.

3. *Evaluation of four treatment modalities in prostate cancer with low or «early intermediate» risk* (PREFERE) (NCT01717677, fin estimée de l'étude : 2030)

Évaluation de la PR, de la RT externe, de la CuT et de la surveillance active. L'objectif principal est la survie spécifique au cancer de la prostate après un suivi de 13 ans. Les objectifs secondaires sont la survie globale, le délai avant la première progression et la qualité de vie des patients.

### **CRITÈRES D'ÉCHEC AU TRAITEMENT INITIAL PAR PROSTATECTOMIE RADICALE (RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE)**

À la suite d'une prostatectomie radicale, le seuil du niveau d'APS à utiliser comme critère d'échec biochimique n'a pas été particulièrement étudié. Il est recommandé d'entreprendre un traitement de rattrapage ou de sauvetage tôt après l'élévation de l'APS, puisque de plus en plus d'études concluent que l'administration d'une radiothérapie de sauvetage à un faible niveau d'APS corrèle avec une survie sans progression allongée [639, 640]. Sur la base des recommandations de divers organismes, la marge acceptable du seuil d'APS à choisir comme critère d'échec va de détectable à 0,2 ng/ml et la valeur d'échec doit être confirmée par une mesure subséquente. Toutefois, certains facteurs de risque peuvent être considérés et influencer sur le choix de la définition.

Cookson et coll. ont répertorié les définitions d'une récidive biochimique suivant une prostatectomie radicale utilisées chez les patients atteints d'une maladie de stade clinique T1-T2N0M0 entre 1991 et 2004 (436 publications) [641]. Un niveau d'APS supérieur à 0,2 ng/ml a été la définition la plus commune parmi les publications répertoriées. The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel reconnaît qu'il y a beaucoup de variabilité entre les définitions et recommande l'utilisation d'un niveau d'APS  $\geq 0,2$  ng/ml, confirmé par une deuxième mesure  $> 0,2$  ng/ml, comme définition de la récidive biochimique suivant une prostatectomie radicale.

### **Définitions en fonction des facteurs de risque**

Mir et coll. ont déterminé des définitions d'une récidive biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale en fonction de facteurs de risque pathologiques, ce qui permet de repérer les candidats à une radiothérapie de sauvetage (n = 2 348) [642]. La majorité des patients avaient un score de Gleason entre 2 et 6 à la biopsie (60 %) et un stade clinique T1c (76 %). Quatorze définitions de la récidive ont été évaluées et séparées en trois grandes catégories : groupe A : une seule augmentation de l'APS  $\geq 0,03$  à  $\geq 0,1$  ng/ml; groupe B : deux augmentations successives de l'APS  $\leq 0,1$  ng/ml; et groupe C : augmentation de l'APS  $\geq 0,2$  ng/ml avec ou sans confirmation subséquente (définition standard). La probabilité de récidive de l'APS à 5 ans a été entre 30 et 55 % pour le groupe A, entre 56 et 95 % pour le groupe B et entre 70 et 99 % pour le groupe C. Les probabilités de récidive de l'APS en fonction d'une pathologie favorable ou défavorable sont présentées dans le tableau suivant. La probabilité de récidive de l'APS a aussi été évaluée en fonction d'un nomogramme validé de Kattan et coll. séparant les patients selon leur probabilité de survie sans progression (PSSP) à 5 ans ( $< 50$  %, 50-75 %, 76-90 % et  $> 90$  %) [643].

**Taux de récurrence de l'APS à 5 ans selon la définition de récurrence utilisée et la présence d'une pathologie favorable ou défavorable chez les patients présentant une augmentation de l'APS au moins 6 semaines suivant une prostatectomie radicale**

Groupe de récurrence de l'APS	Définition	Catégorie pathologique	n	Taux de récurrence 1 à 5 ans
Groupe A	une seule augmentation de l'APS $\geq 0,03$ à $\geq 0,1$ ng/ml	Favorable <sup>2</sup>	188	10-28 %
		Défavorable <sup>3</sup>	455	71-88 %
Groupe B	deux augmentations successives de l'APS $\leq 0,1$ ng/ml	Favorable <sup>2</sup>	88	100 %
		Défavorable <sup>3</sup>	438	70-98 %
Groupe C	augmentation de l'APS $\geq 0,2$ ng/ml avec ou sans confirmation subséquente	Favorable <sup>2</sup>	92	86-100 %
		Défavorable <sup>3</sup>	513	84-100 %

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de patients.

- Récurrence : APS  $> 0,1$  ng/ml au-dessus de la première détermination de la récurrence de l'APS, thérapie secondaire, développement de métastases à distance, décès relié au cancer de la prostate.
- Pathologie favorable : score de Gleason 2-6 ou 3 + 4, pT2, marges chirurgicales négatives.
- Pathologie défavorable : score de Gleason 8-10, pT3b, pN.

Adapté de Mir et coll. [644].

**Meilleure calibration entre les définitions de la récurrence biochimique et la probabilité de survie sans progression de la maladie à 5 ans selon le nomogramme**

PSSP à 5 ans selon nomogramme de Kattan et coll.	Meilleure calibration entre les définitions de la récurrence biochimique et le nomogramme
< 50 %	Une seule augmentation de l'APS $\geq 0,05$ ng/ml
50-75 %	Deux augmentations successives d'APS ou plus $\geq 0,05$ ng/ml
76-90 %	APS $\geq 0,2$ ng/ml et augmentant
> 90 %	APS $\geq 0,4$ ng/ml et augmentant

APS : antigène prostatique spécifique; PSSP : probabilité de survie sans progression.

Les auteurs recommandent, pour déterminer la définition optimale d'une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale, que les facteurs de risque cliniques et pathologiques soient considérés. Chez les patients présentant une PSSP à 5 ans < 50 % et entre 50 et 75 % selon le nomogramme de Kattan et coll., une valeur de l'APS  $\geq 0,05$  ng/ml et deux déterminations de l'APS successives  $\geq 0,05$  ng/ml devraient être utilisées, respectivement. Ces patients pourraient davantage bénéficier d'une radiothérapie de sauvetage. Chez les patients ne présentant pas de facteurs pathologiques défavorables, la définition standard de la récurrence biochimique devrait être appliquée (augmentation de l'APS  $\geq 0,2$  ng/ml avec ou sans confirmation subséquente).

Morgan et coll. ont aussi repéré des définitions de la récurrence biochimique ajustées aux risques cliniques et pathologiques suivant une prostatectomie radicale (n = 3 619). La majorité des patients avaient un score de Gleason pathologique entre 2 et 6 (55 %), un stade pathologique T2 (82 %) et

des marges chirurgicales négatives (74 %). Les patients ont été séparés selon le score du Cancer of the Prostate Risk Assessment post-Surgical (CAPRA-S), qui tient compte du niveau d'APS préopératoire, du score de Gleason, de l'envahissement extracapsulaire, de l'envahissement des vésicules séminales et de l'état des marges chirurgicales [645]. Un score entre 0 et 2 a été considéré comme un risque faible (67 %), un score entre 3 et 5 comme un risque intermédiaire (26 %) et un score  $\geq 6$  comme un risque élevé (7 %). Quatre définitions de la récurrence biochimique ont été évaluées : APS  $\geq 0,05$  ng/ml, APS  $\geq 0,2$  ng/ml, APS  $\geq 0,4$  ng/ml et la définition ajustée au risque dont la valeur seuil d'APS varie en fonction du risque (APS  $\geq 0,05$  ng/ml pour le risque élevé, APS  $\geq 0,2$  ng/ml pour le risque intermédiaire et APS  $\geq 0,4$  ng/ml pour le risque faible). Le niveau d'APS nadir suivant la prostatectomie radicale a été sous la limite détectable (typiquement < 0,1ng/ml) pour tous les patients.

**Taux de récurrence de l'APS selon le groupe CAPRA-S**

Seuil de récurrence de l'APS	n	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé	p
APS ≥ 0,05 ng/ml	1 653	37 %	58 %	86 %	< 0,01
APS ≥ 0,2 ng/ml	836	14 %	33 %	72 %	< 0,01
APS ≥ 0,4 ng/ml	539	7 %	22 %	60 %	< 0,01
Définition ajustée au risque	707	7 %	33 %	86 %	< 0,01

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de patients.  
 Adapté de Morgan et coll. [646].

**Performance des définitions de la récurrence biochimique à prédire une progression de l'APS subséquente**

Définition	n	Valeur prédictive positive	Survie sans récurrence de l'APS à 5 ans
APS ≥ 0,05 ng/ml	1 522	49 %	52 %
APS ≥ 0,2 ng/ml	783	62 %	45 %
APS ≥ 0,4 ng/ml	491	65 %	46 %
Définition ajustée au risque	662	68 %	39 %

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de patient.  
 Adapté de Morgan et coll. [646].

L'EAU indique qu'il y a un consensus international à propos de la définition de la récurrence : deux élévations de l'APS consécutives au-dessus de 0,2 ng/ml [252]. Le NCCN définit une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale comme étant un niveau d'APS indétectable qui devient détectable et qui augmente lors d'au moins deux déterminations subséquentes [1]. L'American Society for Radiation Oncology et l'American Urological

Association définissent une récurrence biochimique comme étant un niveau d'APS détectable ou un niveau d'APS augmentant suivant la prostatectomie, qui est ≥ 0,2 ng/ml [414].

### **CRITÈRES D'ÉCHEC DU TRAITEMENT INITIAL PAR RADIOTHÉRAPIE (RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE)**

L'EAU et le NCCN recommandent l'utilisation de la définition établie par le RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference qui est une augmentation du niveau d'APS > 2 ng/ml au-dessus de la valeur nadir, peu importe le niveau nadir [1, 252, 429].

### **IMAGERIE ET RÉÉVALUATION SUIVANT UNE RÉCIDIVE DE L'APS APRÈS UNE THÉRAPIE RADICALE**

Une récurrence biochimique suivant une thérapie radicale est associée à un risque plus élevé de progression clinique et métastatique à distance [647]. Pour cette raison, une réévaluation impliquant différentes modalités d'imagerie doit être considérée. De plus, étant donné les effets indésirables auxquels les patients sont exposés lors d'une radiothérapie, la localisation de la récurrence, c'est-à-dire la découverte de métastases à distance ou d'une récurrence locale, est primordiale pour la sélection des candidats à une radiothérapie de sauvetage susceptibles d'avoir une réponse durable.

Peu d'études ont évalué l'efficacité d'une TDM pelvienne, d'une IRM pelvienne ou d'une scintigraphie osseuse pour la découverte d'une récurrence locale et de métastases osseuses. Dans l'ensemble, ces études suggèrent que la sensibilité d'une IRM serait supérieure à celle d'une TDM pour la découverte de la récurrence locale. Peu de métastases osseuses sont généralement découvertes par scintigraphie osseuse dans le cas d'une récurrence biochimique suivant une prostatectomie

radicale. Cependant, certains facteurs pronostiques d'une scintigraphie osseuse positive, tels le niveau d'APS, le temps de doublement de l'APS et la vélocité de l'APS, peuvent guider la prise de décision dans ce contexte. Selon les experts du Québec consultés, une évaluation par imagerie devrait être considérée avant d'entamer un traitement s'il y a une suspicion raisonnable d'atteinte régionale ou à distance et si le résultat peut être de nature à changer la pratique clinique, ou dans le but d'avoir une référence pour le suivi de la réponse au traitement.

#### **TDM pelvienne**

Aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité de la tomодensitométrie (TDM) chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale. Trois petites études rétrospectives ont évalué le taux de résultats positifs chez ces patients (tableau suivant).

**Probabilité de détection d'une récurrence locale par la TDM chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale**

Étude	n	Spécification	Privation androgénique	Taux de résultats positifs	Taux de résultats négatifs
Kane et coll. 2003 [648]	86	Définition de la récurrence : 2 mesures APS > 0,2 ng/ml ou APS > 0,5 ng/ml	n.d.	14 %	n.d.
Krämer et coll. 1997 [649]	22	nd	n.d.	36 %	41 %
Okotie et coll. 2004 [650]	71	Définition de la récurrence : APS > 0,2 ng/ml Ganglions + : 8 % Score de Gleason > 7 : 17 %	Non	7 %	n.d.

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de TDM; n.d. : non disponible; tx : traitement.

### Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale. Quatre études rétrospectives ont évalué le taux de résultats positifs chez ces patients (tableau suivant).

#### Probabilité de détection d'une récurrence locale par l'IRM chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale

Étude	n	Spécification	IRM	Taux de résultats positifs	Taux de résultats négatifs	Sensibilité	Spécificité
Linder et coll. 2014 [651]	187	APS augmentant après une PR Score de Gleason > 7 : 15 %	Endorectale avec contraste	66 %	n.d.	91 % APS < 0,4 ng/ml : 86 %	45 %
Rischke et coll. 2012 [652]	33	Définition de la récurrence : n.d. PA : aucune Score de Gleason > 7 : 24 % Pts ayant obtenu une réponse complète > 12 mois suivant une RT de sauvetage	Non endorectale avec contraste	67 % <sup>1</sup>	33 % <sup>2</sup>	n.d.	n.d.
Liauw et coll. 2012 [653]	88	APS détectable PA : aucune Score de Gleason > 7 : 25 %	Endorectale avec contraste	24 %	n.d.	n.d.	n.d.
Roy et coll. 2012 [654]	28	APS > 0,2 ng/ml PA : aucune Récurrence histologique confirmée	Endorectale avec contraste et de diffusion	100 % <sup>1</sup>	0 % <sup>2</sup>	n.d.	n.d.

APS : antigène prostatique spécifique; IRM : imagerie par résonance magnétique; PA : privation androgénique; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; pts : patients; PR : prostatectomie radicale; tx : traitement.

1. Taux de vrais positifs.

2. Taux de faux négatifs.



Rischke et coll. ont rapporté que le niveau d'APS préradiothérapie de sauvetage a corrélé significativement avec une IRM positive ( $n = 33$ , coefficient de Spearman<sup>2</sup> = 0,83,  $p < 0,001$ ) [652]. Selon Liauw et coll., le facteur pronostique le plus souvent associé à une récurrence locale démontrée par IRM en analyse univariée a été le niveau d'APS pré-RT (APS  $\leq 0,3$  ng/ml : 13 % vs APS  $> 0,3$  ng/ml : 37 %,  $p < 0,01$ ) [653].

### Scintigraphie osseuse

Aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité de la scintigraphie osseuse pour détecter des métastases chez des patients présentant une récurrence de l'APS après une prostatectomie radicale. Les résultats de quelques études rétrospectives sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que plusieurs facteurs sont différents entre les études : le stade pathologique, le temps entre la mesure du niveau d'APS et la scintigraphie osseuse, la définition de la récurrence biochimique et le suivi.

2 *Méthode non paramétrique de corrélation statistique basée sur les rangs des valeurs plutôt que sur les valeurs exactes. Les valeurs du coefficient varient entre -1 et 1, la valeur -1 étant associée à une corrélation négative parfaite et la valeur 1, à une corrélation positive parfaite.*

**Probabilité de détection de métastases osseuses à la scintigraphie chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale**

Étude	n	Caractéristique des patients	Privation androgénique	Taux de résultat +
Moreira et coll. [655]	594	Définition de la récurrence : APS > 0,2 ng/ml ou tx pour APS élevé Ganglions + : 2 %	Jamais reçu de PA (n = 380)	6 %
			Déjà reçu une PA (n = 214)	30 %
Cher et coll. 1998 [656]	93	Définition de la récurrence : APS détectable et qui augmente à 2 mesures subséquentes APS > 10 ng/ml : 68 % Score de Gleason > 7 : 45 %	Jamais reçu de PA (n = 122)	4,1 %
			Déjà reçu une PA (n = 22)	27 %
Dotan et coll. 2005 [657]	414	Définition de la récurrence : APS > 0,4 ng/ml Score de Gleason > 7 : 30,1 % Ganglions + : 12,5 %	Jamais reçu de PA	14,5 %
Okotie et coll. 2004 [650]	97	Définition de la récurrence : APS > 0,2 ng/ml Ganglions + : 6 % Score de Gleason > 7 : 16 %	Jamais reçu de PA	11 %
Kane et coll. 2003 [648]	127	Définition de la récurrence : 2 mesures APS > 0,2 ng/ml ou APS > 0,5 ng/ml	n.d.	9,5 %

APS : antigène prostatique spécifique; PA : privation androgénique; n : nombre de scintigraphies osseuses; n.d. : non disponible; tx : traitement.

Cher et coll. ont conclu, à l'aide d'une analyse multivariée, qu'un niveau d'APS  $\leq 1$  ng/ml était associé à une probabilité de moins de 1 % de détection de métastases osseuses à la scintigraphie osseuse [656]. Cependant, ces données sont basées sur un très petit nombre de scintigraphies. Moreira et coll. ont conçu un tableau estimant la probabilité d'une scintigraphie osseuse positive selon le temps de doublement de l'APS, le niveau d'APS préscintigraphie et le traitement avec une privation androgénique [655]. Chez les patients ayant reçu une privation androgénique, la probabilité d'une scintigraphie osseuse positive a été supérieure à 10 % sans égard au niveau d'APS et pour tous les temps de doublement de l'APS. Chez les patients n'ayant jamais reçu de privation androgénique et présentant un temps de doublement de l'APS  $\geq 9$  mois, la probabilité d'une scintigraphie osseuse positive a été de 5 % ou moins alors que chez les patients présentant un temps de doublement de l'APS  $< 9$  mois, la probabilité a été de 10 % ou plus [655]. Des facteurs prédictifs indépendants d'une scintigraphie osseuse positive chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale ont été reconnus (tableau suivant).

**Facteurs prédictifs indépendants d'une scintigraphie osseuse positive chez des patients présentant une récurrence de l'APS**

Facteur	Risque	Valeur p	Spécification	Référence
APS préSO	n.d.	0,01	n.d.	[656]
	OR = 1,03 (IC 95 % : 1,01-1,05)	0,008	Sans PA continu	[655]
	OR = 1,002 (IC 95 % : 1,0006-1,004)	0,011	Avec PA continu	[655]
	OR = 1,022 (IC 95 % : 1,015-1,029)	< 0,001	Sans PA continu	[657]
	n.d.	< 0,001	continu	[648]
Temps de doublement de l'APS (Log)	OR = 0,25 (IC 95 % : 0,14-0,47)	< 0,001	Sans PA continu	[655]
	OR = 0,58 (IC 95 % : 0,41-0,82)	0,002	Avec PA continu	[655]
Vélocité de l'APS	OR = 1,06 (IC 95 % : 1,03-1,09)	< 0,001	Sans PA continu	[655]
	OR = 1,011 (IC 95 % : 1,005-1,016)	< 0,001	Avec PA continu	[655]
	OR = 0,93 (IC 95 % : 0,89-0,98)	0,003	Sans PA continu	[657]
	n.d.	< 0,001	Continu	[648]

APS : antigène prostatique spécifique; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; SO : scintigraphie osseuse.

Bien que plusieurs auteurs aient trouvé une association entre un niveau d'APS élevé et une scintigraphie osseuse positive, d'autres ont répertorié des scintigraphies osseuses positives chez des patients présentant un faible niveau d'APS [648, 650, 655-657]. Loeb et coll. ont analysé le niveau d'APS chez des patients n'ayant jamais reçu de privation androgénique et chez qui des métastases osseuses ont été découvertes par scintigraphie osseuse (n = 193) [658]. Quatre-vingt-trois (43 %) patients avaient un score de Gleason entre 8 et 10 et 19 % avaient reçu une radiothérapie de sauvetage. La récurrence biochimique avait été définie comme étant un niveau d'APS > 0,2 ng/ml. La scintigraphie osseuse a été positive chez les patients présentant un niveau d'APS < 10, entre 10 et 100 et > 100 ng/ml dans 25,9 %, 50,8 % et 23,3 % des cas, respectivement. Le petit nombre de patients inclus dans l'étude a pu biaiser les résultats.

Dotan et coll. ont développé un nomogramme permettant de prédire la probabilité d'une scintigraphie osseuse positive chez des patients présentant une récurrence biochimique (APS > 0,4 ng/ml) après une prostatectomie radicale et n'ayant jamais reçu de privation androgénique [657]. Les paramètres inclus dans ce nomogramme ont été l'APS préprostatectomie, les marges chirurgicales, le statut d'envahissement des vésicules séminales, le statut de l'envahissement extracapsulaire, le score de Gleason pathologique, l'APS préscintigraphie, la pente du niveau d'APS et la vélocité de l'APS. Les résultats de cette cohorte ont été présentés dans le tableau précédent.

L'EAU indique que, suivant une récurrence biochimique, une scintigraphie osseuse et une TDM abdominopelvienne devraient être effectuées uniquement chez les patients présentant un niveau d'APS > 10 ng/ml, un temps de doublement de l'APS < 6 mois, une vélocité > 0,5 ng/ml/mois ou chez les patients présentant des symptômes de métastases osseuses [252]. Le NCCN indique qu'une scintigraphie osseuse est appropriée chez les patients qui subissent une récurrence après une prostatectomie radicale, qui développent des symptômes ou qui présentent un niveau d'APS augmentant rapidement [1]. L'American Society for Radiation Oncology et l'American Urological Association indiquent que, suivant une récurrence biochimique après une prostatectomie, une restadification peut-être considérée [414]. L'American Society for Radiation Oncology et l'American Urological Association indiquent aussi que le rendement de certaines modalités, telle la scintigraphie osseuse, est extrêmement bas chez les patients ayant un niveau d'APS inférieur à 10 ng/ml [414].

### **Biopsie de la loge prostatique**

Étant donné les effets indésirables associés à la radiothérapie, la confirmation par biopsie d'une récurrence locale peut être indiquée afin de cibler les candidats pour une thérapie de sauvetage. Toutefois, certaines complications ont été associées à cette pratique, telles l'hématurie macroscopique, les saignements rectaux, les infections urogénitales, la rétention urinaire aiguë et la fièvre; il est donc important de déterminer l'utilité réelle de la biopsie chez les patients présentant une récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie [659].

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

## 3.9

### RÉCIDIVE APRÈS UNE THÉRAPIE RADICALE

Peu d'études ont évalué l'efficacité d'une biopsie de la loge prostatique chez ces patients. En somme, ces études ont rapporté des taux de biopsie positive variant entre 29 et 67 % (tableau suivant). Certains auteurs suggèrent qu'une biopsie de routine ne devrait pas être effectuée chez les patients présentant un niveau d'APS inférieur à 0,5 ou 0,9 ng/ml et un toucher rectal ou une échographie guidée normal, alors que d'autres suggèrent qu'une biopsie est utile pour tous les patients présentant une récurrence biochimique [659-662]. **Il n'y a pas de consensus parmi les experts du Québec consultés en ce qui a trait à la biopsie de la loge prostatique chez les patients présentant une récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale.** Certains experts soulignent qu'il est important de déterminer si la biopsie changera la pratique clinique plutôt que de l'effectuer systématiquement chez les patients présentant des signes cliniques de récurrence.

**Probabilité d'une biopsie positive chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale**

Étude	n	Caractéristique des patients	Type de biopsie	Taux de résultat +
Roscigno et coll. 2007 [659]	98	Ayant reçu une RT APS ≥ 2 ng/ml (x2) TDM et SO négative pour métastases	Guidée par ETR 6 bx aléatoires + 1-2 des régions suspectes	67 % (50/76)
Deliveliotis et coll. 2007 [660]	30	APS > 2 ng/ml soutenu SO négative TDM négative	Guidée par ETR TR et ETR - : 6 bx aléatoires TR ou ETR + : 6 bx aléatoires + 1-2 des régions suspectes	40 %
Naya et coll. 2005 [661]	100	Aucun tx adjuvant à PR APS ≥ 0,1 ng/ml : 99 % TR suspect : 46 %	Guidée par ETR Bx systématique : 61 % Bx ciblée : 39 %	29 %
Leventis et coll. 2001 [663]	99	TR suspect ou APS > 0,4 ng/ml et augmentant SO négative	Guidée par ETR Nombre de bx > 6 Bx ciblées et aléatoires	41 %
Connolly et coll. 1996 [664]	114	APS détectable persistant SO négative	Guidée par ETR Bx ciblées et aléatoires > 1 Bx : 32 %	54 %
Saleem et coll. 1998 [662]	91	TR suspect ou APS > 0,2 ng/ml	Guidée par ETR Bx ciblées et aléatoires > 1 Bx : 30 %	55 %
Shekarriz et coll. 1999 [665]	45	Élévation de l'APS SO et TDM négatives pour métastases TR normal : 92 %	Guidée par ETR Bx ciblées et aléatoires	53 %
Foster et coll. 1993 [666]	43	APS ≥ 0,3 ng/ml, SO négative	Guidée par ETR Bx ciblées et aléatoires	49 %

APS : antigène prostatique spécifique; bx : biopsie; Dx : diagnostic; ETR : échographie transrectale; PA : privation androgénique; PR : prostatectomie radicale; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; TDM : tomodensitométrie; TR : toucher rectal; SO : scintigraphie osseuse; tx : traitement.

Plusieurs auteurs ont démontré que la probabilité d'une biopsie positive chez un patient était supérieure lorsque le clinicien suspectait une anomalie au toucher rectal et à l'échographie transrectale comparativement aux patients chez qui aucune anomalie n'avait été décelée [660, 661, 663]. En analyse multivariée, il a été démontré qu'un niveau d'APS > 1 ng/ml au moment de la biopsie et le stade pathologique sont des facteurs prédictifs indépendants d'une biopsie positive [665, 667].

Alors que certains auteurs ont suggéré la nécessité d'une confirmation radiologique ou histologique avant le début d'une radiothérapie de sauvetage, des études récentes suggèrent qu'une confirmation par biopsie n'a pas d'effet sur l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage [659, 667-670]. Koppie et coll. ont évalué la survie sans récurrence biochimique de patients ayant reçu une radiothérapie de sauvetage (n = 67) [667]. La probabilité de survie sans récurrence biochimique à trois ans n'a pas différé entre le groupe de patients traités uniquement pour une récurrence biochimique comparativement aux patients ayant eu une récurrence confirmée par biopsie (n = 67; 49 % contre 39 %, p = 0,31) [667]. Selon Roscigno et coll., la confirmation histologique par biopsie d'une récurrence locale n'a pas été un facteur prédictif significatif de récurrence biochimique chez les patients ayant reçu une radiothérapie de sauvetage (HR = 1,4 [négative ou sans biopsie vs positive], p = 0,07) [659]. Cependant, chez les patients présentant un niveau d'APS > 0,9 ng/ml avant la radiothérapie, une biopsie positive a été prédictive d'une meilleure survie sans récurrence de l'APS (HR = 1,01 [négative ou sans biopsie vs positive], p = 0,04) [659]. De

plus, la confirmation par biopsie n'était pas un critère d'inclusion des études récentes évaluant l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage [671-680] (voir section [Radiothérapie de sauvetage seule dans le cas d'une récurrence biochimique postprostatectomie](#)).

### **TRAITEMENT DE SAUVETAGE EN CAS DE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE SUIVANT UNE RADIOTHÉRAPIE RADICALE**

Cinq ans après une radiothérapie radicale, entre 0 et 46 % des patients présenteront une récurrence biochimique ou clinique [421-425] (section [Radiothérapie radicale](#)). La prise en charge dépend du portrait clinique et les options de traitement sont notamment la privation androgénique, la prostatectomie radicale de sauvetage (PRS) et la curiethérapie. Aucune étude randomisée ne permet d'établir l'approche thérapeutique optimale. Les options de thérapie curative devraient être considérées uniquement chez les patients ayant une biopsie de récurrence positive, qui n'ont pas de métastases et dont les facteurs pronostiques sont favorables. Selon les experts du Québec consultés, en plus d'une PR ou d'une curiethérapie de sauvetage, une privation androgénique additionnelle pourrait être considérée chez les patients présentant certains facteurs de risque.

#### **Prostatectomie radicale de sauvetage en cas de récurrence biochimique suivant une radiothérapie radicale**

Il a été suggéré qu'un bon candidat pour une PRS devrait avoir une biopsie de récurrence positive, ne pas avoir de métastases et avoir des



**facteurs pronostiques favorables [681]. Malgré les avancées chirurgicales et une sélection adéquate des patients, les dysfonctions érectile et urinaire restent des problèmes majeurs suivant une PRS. Une sélection adéquate des patients candidats à une PRS réduit la nécessité d'utiliser des approches chirurgicales invasives, améliore les résultats et diminue les effets indésirables.**

Peu d'études ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'une PRS chez des patients récidivant à la suite d'une radiothérapie radicale. Elles sont, pour la plupart, des études rétrospectives comptant peu de patients et ayant beaucoup de biais comme des différences sur le plan des caractéristiques de base des patients et des définitions différentes de la récidive.

Chade et coll. ont publié les résultats d'une revue systématique ayant évalué l'efficacité et l'innocuité d'une prostatectomie radicale de sauvetage (n = 40 études) [682]. Les études retenues étaient principalement de cohortes rétrospectives dans lesquelles la définition de récidive biochimique et la proportion de patients ayant reçu une privation androgénique avant ou après la PRS variaient grandement entre les études. Le suivi médian a été de 18 à 120 mois. Les taux de survie sans récidive à 5 ans et à 10 ans ont varié entre 47 % et 82 %, et entre 28 % et 53 %, respectivement. Les taux de survie spécifique au cancer et de survie globale à 10 ans ont varié entre 70 % et 83 %, et entre 54 % et 89 %.

Le niveau d'APS préPRS a été reconnu comme le facteur pronostique le plus robuste étant donné qu'il a permis de prédire la survie sans progression, la

survie spécifique au cancer ou la survie globale dans six études, y compris trois des plus importantes. Il a été démontré que le score de Gleason était un facteur prédictif du résultat clinique dans deux études alors que le stade clinique, le nombre de cylindres biopsiques positifs, le temps de doublement de l'APS > 12 mois et la curiethérapie ont été reconnus comme facteurs prédictifs du résultat clinique dans une étude chacun.

Chez les patients ayant eu une PRS ouverte, le taux de complications majeures a varié entre 0 % et 25 %, les pertes de sang ont varié entre 119 ml et 1 L, et de 0 % à 28 % des patients ont souffert d'une blessure rectale (n = 18 études). Chez les patients ayant subi une PRS par laparoscopie, le taux de complications majeures a varié de 0 % à 11 %, les pertes de sang de 238 ml à 387 ml et aucun patient n'a eu de blessure rectale (n = 8 études). De 9 % à 90 % des patients avaient une dysfonction érectile avant la PRS (n = 13 études). À la suite d'une PRS, la dysfonction érectile a été observée chez 80 % à 100 % des patients. Une fonction urinaire adéquate a été rapportée chez 21 % à 90 % des patients ayant eu une PRS ouverte et entre 67 % et 78 % des patients ayant subi une PRS par laparoscopie.

Alongi et coll. ont publié une revue narrative évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une PRS [681]. Le suivi médian a varié de 45 à 120 mois et les taux de survie sans progression à 5 ans ont varié de 28 % à 71 % (n = 12 études). De 80 % à 100 % des patients ont souffert de dysfonction érectile et entre 32 % et 67 % ont souffert d'incontinence. Les auteurs ont indiqué que, selon l'étude *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research*

*Endeavor* (CAPSURE), 93,5 % des patients dont le cancer récidivait à la suite d'une radiothérapie radicale ont reçu une privation androgénique, ce qui peut causer la dysfonction érectile. Une sténose de l'anastomose a été observée chez 11 % à 30 % des patients. Des blessures rectales ont été rapportées chez 1 % à 10 % des patients.

Pour de plus amples renseignements sur la prostatectomie radicale, se référer à la section [Chirurgie](#).

#### **Curiethérapie de sauvetage en cas de récidive biochimique suivant une radiothérapie radicale**

La curiethérapie de sauvetage peut être envisagée pour le traitement des patients subissant une récidive à la suite d'une radiothérapie radicale, qui présentent une récidive prouvée par biopsie, n'ont pas de métastases et ont des facteurs pronostiques favorables.

Bien que la curiethérapie soit une option de traitement établie pour le traitement du cancer de la prostate à faible risque, peu d'études ont évalué son efficacité et son innocuité pour le traitement de sauvetage de patients subissant une récidive après une radiothérapie radicale (voir section [Curiethérapie à bas débit de dose utilisée en monothérapie](#)).

Demanes et coll. ont publié les résultats d'une revue systématique évaluant l'efficacité et l'innocuité de la curiethérapie à haut débit de dose en monothérapie comme traitement du cancer de la prostate [480]. Les auteurs ont répertorié trois études évaluant l'efficacité d'une curiethérapie de sauvetage

à haut débit de dose chez des patients subissant une récidive à la suite d'une radiothérapie. Une étude de phase II et une étude rétrospective ont démontré un taux de survie sans maladie à 5 ans de 70 % et 71 %, respectivement (phase II : n = 40, 8 Gy x 4; rétrospective : n = 7, 0,6-0,7 Gy x 2-6) [683, 684]. Une autre étude rétrospective a démontré un taux de contrôle biochimique à 2 ans de 89 % (n = 21) [685]. Yamada et coll., les auteurs de l'étude de phase II, ont rapporté une toxicité de grade 2 chez 20 % des patients [683].

Punnen et coll. ont publié une revue systématique évaluant les options de traitement chez des patients subissant une récidive après une thérapie radicale [686]. Les auteurs ont trouvé une revue systématique publiée par Ramey et coll. évaluant l'efficacité d'une curiethérapie de sauvetage chez les patients dont le cancer récidivait à la suite d'une radiothérapie (n = 18 études) [687]. Les auteurs ont spécifié qu'il y avait une grande hétérogénéité des populations de patients, des méthodes de traitement et des résultats obtenus. Les taux de survie sans récidive biochimique à 4-5 ans ont varié entre 25 % et 75 %, la survie globale entre 54 % et 94 % et la survie spécifique au cancer entre 74 % et 100 %. Le taux de toxicité génito-urinaire de grade 3-4 a été de 13 % (0-47 %) et le taux de toxicité gastro-intestinale de grade 3-4 a été de 5 % (0-20 %). La plupart des études comptaient un petit nombre de patients venant d'un même centre de traitement, étaient de nature rétrospective et avaient une courte durée de suivi.

Une revue narrative publiée par Alongi et coll. a évalué l'efficacité et l'innocuité des thérapies de sauvetage suivant une radiothérapie radicale

[681]. En ce qui a trait à la curiethérapie de sauvetage, la dose administrée a variée entre 108 et 170 Gy, et 90 et 170 Gy pour l'iode et le palladium, respectivement. Les taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans ont varié entre 20 % et 87 %. Plusieurs biais ont été relevés tels des définitions différentes de la récurrence, l'utilisation de la privation androgénique néoadjuvante ou adjuvante qui n'a pas été clairement rapportée et le nombre limité de patients inclus dans les études (13-49 patients). Les taux de complications génito-urinaire et gastro-intestinale de grade 3-4 ont varié de 0 % à 47 %, et de 2,7 % à 24 %, respectivement. Les taux de dysfonction érectile étaient très variables d'une étude à l'autre (13-100 %).

L'EAU recommande que certains patients sélectionnés présentant un cancer de la prostate localisé récidivant, prouvé par l'examen histologique et sans métastases à distance, devraient être traités par une prostatectomie radicale de sauvetage [252]. Étant donné l'augmentation des taux de complications et d'effets indésirables, la prostatectomie radicale de sauvetage et la curiethérapie de sauvetage devraient être pratiquées seulement dans les centres expérimentés. La curiethérapie par implant permanent, les ultrasons focalisés de haute intensité et l'ablation par cryochirurgie sont des options de traitement chez des patients soigneusement sélectionnés, sans métastases à distance et dont la récurrence du cancer est prouvée par l'histologie.

Le NCCN indique que la prostatectomie de sauvetage après une radiothérapie externe est une option chez des patients soigneusement sélectionnés, sans métastases, mais chez qui la morbidité associée est

élevée [1]. La curiethérapie à faible ou à haut débit de dose peut être utilisée pour traiter les patients présentant une récurrence locale suivant une radiothérapie radicale ou une curiethérapie.

Un guide de pratique conjoint du Groupe européen de curiethérapie et de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) indique qu'il y a peu de données sur la curiethérapie de sauvetage à haut débit de dose à la suite d'une radiothérapie et il ne la recommande pas en dehors d'une étude prospective officielle [476]. Les contraintes associées aux organes à risque sont critiques dans cette indication. L'American Brachytherapy Society indique qu'un traitement de sauvetage par curiethérapie à haut débit de dose en monothérapie pour une récurrence à la suite d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie permanente est une option prometteuse, particulièrement chez les patients non admissibles à une prostatectomie de sauvetage [477]. Dans cette indication, il est recommandé d'adresser le patient à un centre spécialisé où la curiethérapie de sauvetage à haut débit de dose est pratiquée.

### **TRAITEMENT DE SAUVETAGE EN CAS DE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE POSTPROSTATECTOMIE**

#### **Radiothérapie de sauvetage seule dans le cas d'une récurrence biochimique postprostatectomie**

Chez les patients présentant une récurrence de l'APS à la suite d'une prostatectomie radicale, sans métastases à distance, une radiothérapie

**de sauvetage est recommandée. De l'avis d'experts, une dose de 64-66 Gy est prescrite. Une augmentation jusqu'à 70 Gy peut être envisagée en présence d'une maladie clinique locale.** Bien qu'une prostatectomie radicale puisse être curative, jusqu'à 50 % des patients présenteront une progression de l'APS après cinq ans [282, 285-287, 292-294]. Trois études randomisées (SWOG-8794, EORTC 22911, ARO) ont comparé l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante à ceux d'une radiothérapie de sauvetage au moment d'une récidive biochimique [386, 407, 409]. Les résultats sont présentés dans la section [Radiothérapie adjuvante à la suite d'une prostatectomie radicale](#).

Deux revues systématiques évaluant l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage ont été publiées [639, 686]. Punnen et coll. concluent qu'une radiothérapie de sauvetage après une prostatectomie procure une réponse de l'APS durable chez une proportion importante de patients, spécialement lorsqu'elle est administrée à un niveau d'APS < 1 ng/ml (n = 32 études) [686]. Les doses administrées variaient entre 60 et 68 Gy. Ohri et coll. ont observé que la survie sans récidive biochimique à 5 ans a varié entre 25 et 70 % suivant une radiothérapie de sauvetage (n = 25 études) [639]. Les auteurs spécifient toutefois que la définition de la récidive biochimique variait grandement d'une étude à l'autre. Les résultats de quelques études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage sont présentés dans le tableau suivant. Les doses administrées se situaient entre 60 et 72 Gy. En analyse multivariée, une dose médiane de radiothérapie de sauvetage supérieure a été associée à une survie sans

progression biochimique à 5 ans supérieure, alors qu'un niveau d'APS élevé avant la radiothérapie a été associé à une survie sans progression inférieure. D'autres analyses multivariées réalisées à partir de données rétrospectives ont montré que de meilleurs résultats de survie sans maladie étaient obtenus avec l'utilisation de doses > 64,8-65 Gy [410, 411].

**Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale**

Étude	n	Caractéristique des patients	Traitement	PSSP	SSCP	Survie globale
Pfister et coll. 2014 [640] (10 études)	886	APS pré-RT ≤ 0,5 ng/ml : 100 % pN0 ou N0	RT seule ou PA + RT (n = 59) 60-75 Gy	À 5 ans : 71 %	n.d.	n.d.
Karlin et coll. 2013 [671]	197	Ganglions - : 100 % PA pré-RT : 0 % APS pré-RT ≤ 1 ng/ml	RT seule 60-72 Gy médiane : 66 Gy	Au temps médian de 52 mois : 86 %	n.d.	n.d.
Goenka et coll. 2012 [673]	285	Ganglions + : 6 % Récidive radiologique : 21 % 2x ↑ APS : 82 % APS persistant après PR : 71 %	RT seule ou RT + PA (n = 87) ≥ 66 Gy	À 7 ans : 37 % PSSM à 7 ans : 77 %	n.d.	n.d.
Cremers et coll. 2010 [672]	197	Ganglions - : 100 % APS pré-RT ≤ 1 ng/ml : 70 % APS persistant après PR : 41 %	RT seule 60-66 Gy	À 5 ans : 59 %	À 5 ans : 97 %	À 5 ans : 90 %
Bernard et coll. 2010 [675]	364	APS persistant après PR	RT seule 54-72 Gy	À 5 ans : 50 %	n.d.	n.d.
Wiegel et coll. 2009 [680]	162	Ganglions - : 65 %	RT seule 59,4-68,4 Gy 66 Gy : 90 %	À 3,5 ans : 54 %	n.d.	n.d.

### Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale (suite)

Étude	n	Caractéristique des patients	Traitement	PSSP	SSCP	Survie globale
Trock et coll. 2008 [674]	635	cT1 et cT2 APS pré-RT ≥ 0,2 ng/ml  Différences entre les groupes : Stade pathologique (p < 0,001) Score de Gleason (p < 0,001) APS pré-RT (p = 0,03)	Aucun (n = 397)	n.d.	À 5 ans : 88 % À 10 ans : 62 %	s.o.
			RT seule (n = 160)	n.d.	À 5 ans : 96 % À 10 ans : 86 % TD APS < 6 mois : HR1 = 0,14 (IC 95 % : 0,05-0,39) TD APS ≥ 6 mois : HR1 = 0,85 (IC 95 % : 0,45-1,59)	HR1 = 0,32 (IC 95 % : 0,19-0,54) p < 0,001
			RT + PA (n = 78)	n.d.	À 5 ans : 96 % À 10 ans : 82 % TD APS < 6 mois : HR1 = 0,24 (IC 95 % : 0,07-0,77) TD APS ≥ 6 mois : HR1 = 0,66 (IC 95 % : 0,28-1,58)	HR1 = 0,34 (IC 95 % : 0,17-0,69) p = 0,003
Stephenson et coll. 2007 [678]	1 540	Ganglions + : 3 % APS persistant après PR : 29 % PA avant ou après RT : 14 % APS pré-RT ≥ 0,2 ng/ml	RT seule ou PA + RT médiane : 64,8 Gy	À 6 ans : 32 % APS pré-RT ≤ 0,5 ng/ml (n = 328) à 6 ans : 48 %	n.d.	n.d.
Neuhof et coll. 2007 [677]	171	Ganglions - : 100 % PA pré-RT : 29 % APS pré-RT < 1 ng/ml	RT seule 60-66 Gy	À 3 ans : 42,9 % À 5 ans : 35,1 %	n.d.	n.d.

**Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale (suite)**

Étude	n	Caractéristique des patients	Traitement	PSSP	SSCP	Survie globale
Buskirk et coll. 2006 [676]	368	Ganglions - : 100 % PA pré-RT : 15 % APS pré-RT ≥ 0,2 ng/ml : 95 % APS pré-RT ≥ 0,4 ng/ml : 82 %	RT seule médiane : 64,8 Gy 54-72,4 Gy	À 5 ans : 46 % À 8 ans : 35 %	n.d.	À 5 ans : 92 % À 8 ans : 80 %
Stephenson et coll. 2004 [679]	501	Ganglions + : 3 % APS persistant après PR : 32 % APS pré-RT ≥ 0,2 ng/ml : 96 %	RT seule ou PA + RT (n = 83) médiane : 64,8 Gy 37,8 Gy-75,6 Gy	À 4 ans : 45 %	À 7 ans : 90 %	n.d.

↑ : augmentation; APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RT : radiothérapie; n : nombre de patients; PA : privation androgénique; PSSM : probabilité de survie sans métastase; PSSP : probabilité de survie sans progression biochimique; SSCP : survie spécifique au cancer de la prostate; s.o. : sans objet; TD APS : temps de doublement de l'APS.

1. Par rapport à l'absence de traitement de sauvetage.  
 Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Dans l'étude de Trock et coll. comparant une radiothérapie de sauvetage avec ou sans privation androgénique à l'absence de thérapie de sauvetage, les patients différaient entre les groupes. Plus de patients n'ayant pas reçu de traitement de sauvetage avaient une atteinte ganglionnaire et leur score de Gleason était plus élevé (atteinte ganglionnaire : 29,7 % vs 2,5 %; score de Gleason 8-10 : 32,8 % vs 15,6 %), ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Selon les études, la définition de la récurrence biochimique, le stade pathologique et les doses de radiothérapie n'étaient pas les mêmes et certaines études acceptaient des patients présentant une atteinte

ganglionnaire, contrairement à d'autres. Des facteurs prédictifs indépendants de la survie spécifique au cancer de la prostate et de la récurrence biochimique ont été déterminés par plusieurs auteurs (tableaux suivants).

**Facteurs prédictifs indépendants de la mortalité spécifique au cancer de la prostate à la suite d'une radiothérapie de sauvetage après une prostatectomie radicale**

Facteur	Risque	Valeur p	Spécification	Référence
Temps de doublement de l'APS	HR = 0,36 (IC 95 % : 0,28-0,46)	< 0,001	(Log naturel) Pour une augmentation de 2,72 fois du temps de doublement de l'APS	[674]
Score de Gleason pathologique	HR = 1,77 (IC 95 % : 1,21-2,60)	0,003	8-10 vs 7	[674]

APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance.



**Facteurs prédictifs indépendants de récurrence biochimique à la suite d'une radiothérapie de sauvetage après une prostatectomie radicale**

Facteur	Risque1	Valeur p	Spécification	Référence
Temps de doublement de l'APS	HR = 1,7 (IC 95 % : 1,2-2,2)	0,001	≤ 10 mois	[679]
	En faveur de > 10 mois	< 0,001	≤ 10 vs >10 mois	[678]
	RR = 1,41 (IC 95 % : 1,23-1,62)	< 0,001	continu	[676]
	HR = 0,47 (IC 95 % : 0,29-0,78)	0,003	> 5 vs ≤ 5 mois	[680]
	HR = 0,410 (IC 95 % : 0,216-0,818)	0,011	≤ 10 vs > 10 mois	[672]
Score de Gleason pathologique	HR = 2,6 (IC 95 % : 1,7-4,1)	< 0,001	8-10 vs 4-6	[679]
	En faveur de 4-7	< 0,001	8-10 vs 4-7	[678]
	RR = 1,39 (IC 95 % : 0,94-2,04)	< 0,001	7 vs 3-6	[676]
	RR = 2,57 (IC 95 % : 1,70-3,90)	< 0,001	8-10 vs 3-6	[676]
	HR = 5,20 (IC 95 % : 2,85-9,49)	< 0,0001	8-10 vs ≤ 7	[671]
	HR = 3,020 (IC 95 % : 1,017-8,969)	0,047	≥ 7 vs < 7	[677]
APS pré-RT	HR = 1,87	0,02	≥ 7 vs < 7	[673]
	HR = 2,3 (IC 95 % : 1,7-3,2)	< 0,001	> 2 vs ≤ 1 ng/ml	[679]
	En faveur de ≤ 2 ng/ml	< 0,001	> 2 vs ≤ 2 ng/ml	[678]
	HR = 1,87 (IC 95 % : 1,22-2,85)	0,004	continu	[671]
	HR = 1,538 (IC 95 % : 1,002-2,361)	0,049	continu	[677]
	HR = 2,365 (IC 95 % : 1,381-4,050)	0,002	≤ 1 vs > 1 ng/ml	[672]
	HR = 1,64	< 0,01	> 0,4 vs ≤ 0,4	[673]

**Facteurs prédictifs indépendants de récurrence biochimique à la suite d'une radiothérapie de sauvetage après une prostatectomie radicale (suite)**

Facteur	Risque1	Valeur p	Spécification	Référence
Marge chirurgicale	HR = 1,9 (IC 95 % : 1,4-2,5)	< 0,001	- vs +	[679]
	En faveur de +	< 0,001	- vs +	[678]
	HR = 0,50 (IC 95 % : 0,28-0,90)	0,02	+ vs -	[671]
	HR = 1,42 (IC 95 % : 1,03-1,97)	0,03	- vs +	[688]
	HR = 0,527 (0,282-0,983)	0,044	+ vs -	[672]
	HR = 1,86	< 0,01	- vs +	[673]
Envahissement des vésicules séminales/T3b	HR = 1,4 (IC 95 % : 1,1-1,9)	0,02	+ vs -	[679]
	RR = 1,69 (IC 95 % : 1,13-2,52)	0,029	T3b vs T2	[676]
	HR = 1,68 (IC 95 % : 1,20-2,35)	< 0,01	+ vs -	[688]
Envahissement extracapsulaire/T3a	RR = 1,14 (IC 95 % : 0,77-1,70)	0,029	T3a vs T2	[676]
	HR = 1,81 (IC 95 % : 1,22-2,69)	< 0,01	- vs +	[688]
	HR = 1,76 (IC 95 % : 1,07-2,9)	0,025	≥ pT3a vs ≤ pT2	[680]
	HR = 2,231 (IC 95 % : 1,221-4,079)	0,009	+ vs -	[672]
Atteinte ganglionnaire	n.d.	0,019	+ vs -	[678]
Délai entre PR et l'augmentation d'APS	HR = 2,215 (IC 95 % : 1,099-4,464)	0,026	≤ 24 mois vs > 24	[672]

APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RR : risque relatif; PR : prostatectomie radicale.

1. Les risques associés à chaque facteur de risque ont été rapportés tels qu'ils étaient décrits dans les études citées : pour certains facteurs de risque, le sens du HR est incohérent d'une étude à l'autre.

Plusieurs études ont démontré que la présence de marges chirurgicales positives était un facteur prédictif indépendant d'une réponse durable suivant une radiothérapie de sauvetage chez les patients présentant une récurrence biochimique à la suite d'une prostatectomie radicale [671, 673, 678, 679, 688]. Stephenson et coll. expliquent qu'une marge chirurgicale positive suggère une plus grande probabilité que la récurrence soit attribuable à une

maladie pelvienne, et donc qu'il est plus probable qu'un patient présentant des marges chirurgicales positives bénéficiera d'une radiothérapie de sauvetage [679]. À l'inverse, une récurrence biochimique chez un patient présentant des marges chirurgicales négatives est plus susceptible d'être expliquée par la présence de métastases à distance.

### **Radiothérapie de sauvetage avec privation androgénique en cas de récidive biochimique postprostatectomie**

Quelques petites études publiées après 2000, rétrospectives pour la plupart, ont évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage avec privation androgénique dans le cas d'une récidive biochimique après une prostatectomie (tableau ci-dessous). Étant donné le devis rétrospectif de ces études, plusieurs caractéristiques de base des patients étaient différentes à l'intérieur d'une même étude et entre les études : le score de Gleason, les atteintes ganglionnaires, le stade pathologique, les définitions de la récidive biochimique, les doses de radiothérapie et les marges chirurgicales.

### Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage avec une privation androgénique chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie

Étude	n	Caractéristique des patients	Traitement	PSSP	Survie globale
Choo et coll. 2009 [689] (phase II)	75	Ganglions - : 100 % PA pré-RT : 0 % APS pré-RT $\geq$ 0,2 ng/ml (x2)	RT + PA (2 ans)	À 5 ans (APS) : 91,5 % À 7 ans (APS) : 78,6 % Groupe 1 vs Groupe 2 <sup>1</sup> : p = n.s.	À 5 ans : 93,2 % À 7 ans : 93,2 % Groupe 1 vs Groupe 2 <sup>1</sup> : p = n.s.
Cheung et coll. 2005 [690]	101	Favorable (marge +, APS pré-RT < 0,5 ng/ml)	RT seule	À 5 ans : 83,7 %	À 5 ans : 100 %
		Défavorable (les autres)	ou PA + RT (n = 59)	À 5 ans : 61,7 %	À 5 ans : 86,4 %
Jang et coll. 2012 [691]	180	APS pré-RT non spécifié (médian : 10 ng/ml) Ganglions - : RT seule (0 %), RT + PA (3 %)	RT + PA (moy.47,9 sem) (n = 56)	À 10 ans : 54,2 %	À 10 ans : 73,2 %
			RT seule (n = 124)	À 10 ans : 28,5 %	À 10 ans : 88,2 % <sup>2</sup>
			RT + PA vs RT seule	p = 0,048	p = 0,098
Katz et coll. 2013	115	Ganglions - : 100 % PA néoadjuvante à PR Récidive de l'APS ou progression clinique	PA + RT (n = 45)	À 2 ans : 60 % (APS) À 4 ans : 46 % (APS)	À 4 ans : 95 %
Soto et coll. 2012	441	Ganglions - : 100 % APS pré-RT $\geq$ 0,2 ng/ml	RT + PA (24 %)	À 3 ans : 63 %	n.d.
			RT seule	À 3 ans : 55 %	
			RT + PA vs RT seule	HR = 0,70 (IC 95 % : 0,49-1,00), p = 0,05	

moy : moyenne; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.s. : non significatif; PA : privation androgénique; PR : prostatectomie radicale; PSSP : probabilité de survie sans progression; RT : radiothérapie; sem. : semaine.

- Groupe 1 : récurrence biochimique seule suivant un niveau d'APS indétectable après la prostatectomie; Groupe 2 : récurrence biochimique et récurrence clinique (palpable ou biopsie) après la prostatectomie (APS pré-RT plus élevé, plus de marges positives).
- Au total, 33 % des patients ayant reçu une RT seule ont aussi reçu une PA de sauvetage.

Des facteurs prédictifs indépendants d'une récidive biochimique à la suite d'une radiothérapie de sauvetage avec une privation androgénique ont été observés et ils sont résumés dans le tableau suivant.

**Facteurs prédictifs indépendants de récidive biochimique à la suite d'une radiothérapie de sauvetage avec une privation androgénique après une prostatectomie**

Facteur	Risque	Valeur p	Spécification	Référence
Stade pathologique	HR = 5,98 (IC 95 % : 1,64-21,88)	0,01	pT3 vs pT2	[689]
Délai entre la prostatectomie et la récidive biochimique	HR = 0,20 (IC 95 % : 0,05-0,93)	0,04	≥ 2 vs < 2 ans	[689]
	HR = 12,7 (IC 95 % : 1,7-92,2)	0,012	≤ 10 vs > 10 mois	[692]
APS pré-RT	HR = 0,03 (IC 95 % : 0,001-0,8)	0,037	≤ 1 vs > 1 ng/ml	[692]
	HR = 1,36 (IC 95 % : 0,96-1,92)	0,03	1-2 vs < 1 ng/ml	[693]
	HR = 1,62 (IC 95 % : 1,09-2,40)	0,03	> 2 vs < 1 ng/ml	[693]
	RR = 1,19 (IC 95 % : 1,05-1,34)	0,01	continu	[690]
Marge chirurgicale	n.d.	0,007	+	[691]
	RR = 0,26 (IC 95 % : 0,08-0,84)	0,03	+ vs -	[690]
Score de Gleason pathologique	n.d.	0,004	> 7 vs ≤ 7	[691]
	n.d.	0,018	continu	[691]
	HR = 2,09 (IC 95 % : 1,42-3,07)	< 0,001	7 vs < 7	[693]
	HR = 2,65 (IC 95 % : 1,69-4,13)	< 0,001	> 7 vs < 7	[693]

APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RT : radiothérapie

La méta-analyse d'Ohri et coll. a remarqué que des cas de toxicité aiguë et tardive du système gastro-intestinal (GI) (grade  $\geq 3$ ) ont été observés chez 0 à 9 % des patients, selon les études, et la toxicité du système génito-urinaire (GU), chez 1 à 11 % des patients (n = 13 études) [639]. La dose de radiothérapie a été un facteur prédictif indépendant de la toxicité des systèmes GU et GI (0,7 % par Gy [IC 95 % : 0,1-1,4 %]).

Les auteurs de l'étude de phase II de Choo et coll. évaluant l'efficacité d'une radiothérapie de sauvetage avec privation androgénique chez des patients subissant une récurrence après une prostatectomie ont aussi analysé la toxicité ainsi que la qualité de vie de ces patients (n = 74) [691, 694]. Tous les patients ont reçu une radiothérapie de sauvetage du lit chirurgical (60-66 Gy en 30-33 fractions, 6 à 6,5 semaines) ainsi qu'une privation androgénique de deux ans (busérelone plus nilutamide pour quatre semaines, deux semaines après le début de la radiothérapie). La toxicité aiguë et tardive a été analysée (n = 75) [695]. Après 36 mois, 8,7 % des patients ont développé une toxicité tardive gastro-intestinale (GI) de grade  $\geq 2$  et 22,6 % une toxicité tardive génito-urinaire (GU) de grade  $\geq 2$ . La toxicité tardive GI et GU de grade 3 a été observée chez 1,6 % et 2,8 % des patients. Aucune toxicité tardive de grade 4 n'a été observée. Les changements les plus importants touchant la qualité de vie après la radiothérapie ont été la dysfonction GI et la dysfonction urinaire qui ont été observées chez 29,2 % et 10,4 % des patients, respectivement [694]. Durant les deux années de privation androgénique, ces changements dans la qualité de vie ont été observés chez 5 à 10 % des patients. La fonction érectile a diminué chez 10 % des patients en moyenne

durant la privation androgénique. La fatigue, l'insomnie et la diarrhée ont significativement augmenté au cours du traitement.

Le NCCN spécifie que les indications pour l'administration d'une radiothérapie de sauvetage incluent un niveau d'APS précédemment indétectable qui devient détectable et augmente pour deux mesures subséquentes [1]. L'EAU indique que les patients présentant un niveau d'APS détectable après avoir obtenu un niveau indétectable suivant la prostatectomie devraient être traités avec une radiothérapie du lit chirurgical. Au minimum, pour les patients avec des facteurs pronostiques favorables (score de Gleason < 7), une stratégie de surveillance et une radiothérapie de sauvetage différée peuvent être offertes. La dose totale devrait être d'au moins 66 Gy et elle devrait être donnée tôt (APS < 0,5 ng/ml) [252]. L'EAU indique que la combinaison de la radiothérapie et de la privation androgénique n'est pas recommandée chez les patients avec un stade pN0 présentant une récurrence biochimique [252]. L'ESMO recommande une radiothérapie de sauvetage du lit chirurgical chez les patients ayant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie et qui n'ont pas de métastases [316]. L'ESMO indique que la radiothérapie de sauvetage devrait débuter tôt [316]. L'American Society for Radiation Oncology et l'American Urological Association recommandent une radiothérapie de sauvetage chez les patients présentant une récurrence biochimique ou une récurrence locale suivant une prostatectomie et qui n'ont pas de métastases [414]. Le panel indique qu'il n'est pas possible de faire de recommandation en ce qui a trait à une privation androgénique en combinaison avec une radiothérapie de sauvetage [414].

**PRIVATION ANDROGÉNIQUE SEULE DANS LE CAS D'UNE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE APRÈS UNE THÉRAPIE RADICALE CHEZ LES PATIENTS POUR QUI UNE THÉRAPIE DE SAUVETAGE N'EST PAS ENVISAGÉE**

**Privation androgénique seule dans le cas d'une récidive biochimique suivant une radiothérapie radicale**

Il a été suggéré que l'utilisation de la privation androgénique soit réservée aux patients présentant une progression locale symptomatique de la maladie, des métastases confirmées ou un temps de doublement de l'APS rapide (< 3 mois). Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider l'utilisation immédiate ou différée de la privation androgénique. La dysfonction érectile est un effet indésirable important de la privation androgénique.

Traditionnellement, la privation androgénique seule est utilisée pour le traitement d'une maladie métastatique ou symptomatique. Ces conditions sont variables chez les patients avec récidive biochimique seule. Dans ce groupe de patients, il est important de faire la distinction entre ceux qui ont un risque élevé de progression symptomatique et ceux pour lesquels le traitement peut être retardé en raison d'une maladie potentiellement plus indolente [696].

Bien que la privation androgénique soit une option couramment utilisée dans les cas de récidive biochimique après une radiothérapie, l'impact de cette dernière sur la survie globale et la qualité de vie n'est pas clairement démontré, principalement en raison de l'absence de données provenant

d'études randomisées [697]. Les preuves disponibles sont dans la plupart des cas basées sur des analyses rétrospectives. La majorité des patients de l'étude rétrospective CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor*) ont reçu une privation androgénique après une récidive biochimique suivant une radiothérapie (93,5 %, 402 patients sur 430) [698].

Jusqu'à maintenant, il n'a pas encore été montré qu'une privation androgénique immédiate (au moment de la récidive biochimique) comparativement à une privation différée (apparition de métastases) présentait des avantages quant à la survie. Les résultats d'études non randomisées sont présentés dans le tableau suivant.

### Comparaison d'une privation androgénique immédiate avec une privation différée à la suite d'une récidive biochimique après une radiothérapie radicale

Étude	Devis d'étude	n	Population	Suivi (années)	Résultat
Mydin et coll. 2013 [699]	Analyse secondaire ICORG 97-01	102	Risque intermédiaire et élevé, PA néoadjuvante 4 mois ou 8 mois + RT	8,5	↑ survie globale avec traitement immédiat (APS ≤ 10 ng/ml vs APS > 10 ng/ml)
Souhami et coll. 2010 [700]	Analyse secondaire RTOG 8531	243	T3 ou N1, incluant post-PR pT3, randomisé RT + adjuvant PA sans arrêt contre RT seule	8,5	↑ survie globale avec traitement immédiat (APS < 10 ng/ml vs APS ≥ 10 ng/ml : HR = 2,15)
Tenenholz et coll. 2007 [701]	Rétrospective	124	Cancer localisé (tout risque) traité par RT +/- PA comprenant RT post-PR lors d'une augmentation de l'APS +/- PA	6,2	↑ survie globale avec traitement immédiat (APS < 15 ng/ml vs APS > 15 ng/ml : HR = 2,15; temps de doublement de l'APS : > 7 mois vs < 7 mois : HR = 2,63)
Shipley et coll. 2006 [702]	Analyse secondaire RTOG 9610	247	Tumeur bulky (T2-T4), N0/N1, randomisé RT + PA (4 mois) contre RT seule	9	↑ survie globale avec traitement immédiat (M0 vs M1 et APS < 20 ng/ml vs APS > 20 ng/ml)
D'Amico et coll. 2002 [703]	Rétrospective	381	Cancer localisé (tout risque) traité par RT +/- PA	3,8 – 4,2	↑ Survie spécifique au cancer et survie globale avec traitement immédiat (Récidive biochimique négative APS < 10 ng/ml vs Récidive biochimique négative APS > 10 ng/ml vs récidive biochimique positive)

APS : antigène prostatique spécifique, PA : privation androgénique, RT : radiothérapie

Adapté de [704].



Ces analyses montrent une augmentation de la survie globale après une privation androgénique commencée en fonction du niveau d'APS (< 10 ng/ml, ≤ 15 ng/ml, < 20 ng/ml). Cette amélioration de la survie globale est limitée aux patients avec un faible niveau d'APS, M0 ou avec un temps de doublement de l'APS élevé (> 7 mois et > 12 mois) [699, 701-703]. Une analyse rétrospective d'une cohorte de 248 patients ayant eu une récurrence biochimique après une radiothérapie externe n'a montré aucun avantage associé à une privation androgénique en comparaison avec l'attente vigilante (temps de doublement de l'APS > 12 mois, p = 0,74) [705].

Retarder le traitement a l'avantage d'éviter les effets indésirables associés à une privation androgénique à long terme. Cette toxicité peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie des patients. La privation androgénique peut entraîner la dysfonction érectile, la perte de libido, la léthargie, des bouffées de chaleur, une ostéopénie/ostéoporose, une réduction de la masse musculaire, un gonflement des seins, une mastalgie, le gain de poids, l'anémie, des anomalies de la fonction hépatique, des sautes d'humeur et la dépression [696]. Des complications métaboliques telles qu'un taux élevé de triglycérides, une réduction de l'HDL, l'hypertension et l'hypoglycémie peuvent conduire à une augmentation des risques cardiovasculaires et à une obésité tronculaire. De plus, une résistance au traitement peut se produire, entraînant l'ajout d'autres thérapies pouvant augmenter le fardeau des effets indésirables [696]. Deux études sont présentement en cours pour déterminer le moment idéal pour commencer le traitement (*Immediate Versus Deferred Androgen Deprivation Therapy, Goserelin for Recurrent Prostate*

*Cancer After Radical Radiotherapy, ELAAT [NCT00439751]; Australian and New Zealand Timing of Androgen Deprivation trial, TOAD [NCT00110162]).*

L'utilisation de l'hormonothérapie intermittente chez les patients avec récurrence biochimique après une radiothérapie externe a été analysée dans une étude prospective. Klotz et coll. ont évalué que la non-infériorité de cette approche pouvait améliorer la qualité de vie des patients sans compromettre leur survie globale [706]. Un total de 1 386 patients avec un niveau d'APS > 3,0 ng/ml au moins 1 an après le premier traitement de radiothérapie pour le cancer de la prostate localisé ont été répartis au hasard entre un traitement continu et un traitement intermittent. La survie médiane n'a pas été significativement différente après un suivi médian de 6,9 années (traitement hormonal intermittent : 8,8 ans contre continu : 9,1 ans, HR = 1,02 [IC 95 % : 0,86-1,21]). Une incidence plus élevée de décès liés à la maladie a été rapportée dans le groupe intermittent (122 contre 97 décès). Le temps avant l'apparition de la résistance au traitement a été significativement plus long dans le groupe intermittent (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,67-0,98], p = 0,024). Aucune différence n'a été notée concernant les effets indésirables, exception faite des bouffées de chaleur qui ont été réduites chez les patients qui ont eu une privation androgénique intermittente. Ces résultats indiquent qu'une privation androgénique intermittente est non inférieure à un traitement continu à la suite d'une récurrence biochimique après une radiothérapie externe et que ce traitement peut être considéré comme une option pour réduire la toxicité. Une étude est présentement en cours pour comparer l'efficacité d'un traitement continu à celle d'un

traitement intermittent chez les patients ayant eu une prostatectomie radicale ou une radiothérapie radicale (*Intermittent Hormone Therapy in Men With Localized Prostate Cancer After Radiation Therapy or Radical Prostatectomy* [NCT00223665]).

Le NICE ne recommande pas l'utilisation de la privation androgénique chez les patients ayant une récurrence biochimique, à moins qu'ils présentent une progression locale symptomatique de la maladie, des métastases confirmées ou un temps de doublement de l'APS < 3 mois [707]. L'EAU recommande l'utilisation de la privation androgénique chez les patients chez qui une atteinte systémique est suspectée [50].

#### **Privation androgénique seule dans le cas d'une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale**

Très peu d'études ont évalué l'efficacité de la privation androgénique chez les patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale. Comme ce sont toutes des études rétrospectives, plusieurs caractéristiques sont différentes entre les études : la définition de la récurrence biochimique, le type de privation androgénique utilisé, le statut des marges chirurgicales et le stade pathologique des patients. Il est donc difficile de tirer des conclusions claires sur le type de patient pouvant bénéficier d'une privation androgénique en cas de récurrence biochimique suivant une prostatectomie. Les résultats de deux études rétrospectives sont présentés dans le tableau suivant.

**Études rétrospectives ayant évalué l'efficacité de la privation androgénique chez des patients présentant une récurrence biochimique suivant une prostatectomie radicale**

Étude	n	Caractéristique des patients	Traitement	PSSP	SSCP	Survie globale
Siddiqui et coll. 2008 [708]	6 401	Ganglions - : 100 % Agoniste LHRH, antiandrogène ou orchidectomie	PA adjuvante (n = 580) vs ctrl <sup>1</sup>	<b>À 10 ans : 95 % vs 90 % (p &lt; 0,001)</b>	<b>À 10 ans : 98 % vs 95 % (p = 0,009)</b>	À 10 ans : 83 % vs 83 % p = 0,427
			PA à APS ≥ 0,4 ng/ml (n = 89) vs ctrl <sup>1</sup>	À 10 ans : 75 % vs 80 % (p = 0,186)	À 10 ans : 86 % vs 91 % (p = 0,069)	n.d.
			PA à APS ≥ 1 ng/ml (n = 99) vs ctrl <sup>1</sup>	À 10 ans : 68 % vs 71 % (p = 0,544)	À 10 ans : 80 % vs 88 % (p = 0,145)	n.d.
			PA à APS ≥ 2 ng/ml (n = 77) vs ctrl <sup>1</sup>	À 10 ans : 62 % vs 64 % (p = 0,293)	<b>À 10 ans : 66 % vs 73 % (p = 0,021)</b>	n.d.
			PA à progression systémique (n = 78) vs PA ≥ 6 mois après PR	n.d.	HR = 0,509 (p = 0,3001)	n.d.
Ide et coll. 2010 [709]	55	APS pré-PA : 6,2 +/- 1,7 ng/ml Atteinte lymphovasculaire	Antiandrogène seul (n = 20) Agoniste LHRH (n = 31) BAT (n = 4)	À 5 ans : 88,3 % À 10 ans : 71,3 %	n.d.	n.d.

APS : antigène prostatique spécifique; BAT : blocage androgénique total; PA : privation androgénique; ctrl : contrôle; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; PA : privation androgénique; PSSP : probabilité de survie sans progression; SSCP : survie spécifique au cancer de la prostate.

1. Chaque patient a été apparié (1 :1) selon ses caractéristiques cliniques et pathologiques à un patient témoin qui n'a pas reçu de privation androgénique durant cette période de temps.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Facteurs prédictifs indépendants de récurrence biochimique à la suite de la privation androgénique suivant une prostatectomie radicale**

Facteur	Risque	Valeur p	Spécification	Référence
Grade de Gleason primaire	HR = 7,070 (IC 95 % : 1,342-37,244)	0,021	≥ 4 vs < 4	[709]
Temps de doublement de l'APS	HR = 7,733 (IC 95 % : 1,561-38,308)	0,012	< 6 vs ≥ 6 mois	[709]

APS : antigène prostatique spécifique; IC : intervalle de confiance; RT : radiothérapie

Moul et coll. ont publié les résultats d'une étude rétrospective comparant l'efficacité de la privation androgénique différée à la privation androgénique immédiate dans le cas d'une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale (n = 1 352) [710]. Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients avaient un score de Gleason ≥ 7, 40 % avaient un envahissement extracapsulaire, 38 % avaient des marges chirurgicales positives, 11 % avaient un envahissement des vésicules séminales et 5 % avaient des ganglions positifs. Les patients ont été séparés en trois groupes : le groupe A était formé de patients qui avaient eu une récurrence de l'APS moins de douze mois suivant la prostatectomie (n = 544); le groupe B de patients qui avaient eu une récurrence précoce (entre 12,1 et 24 mois après la prostatectomie) (n = 288); le groupe C de patients présentant un score de Gleason pathologique ≥ 7 ou un temps de doublement de l'APS ≤ 12 mois (n = 544); et le groupe D était formé de patients présentant une maladie incurable (envahissement extracapsulaire et score de Gleason > 6, ou les marges chirurgicales, les ganglions ou les vésicules séminales positifs) (n = 664). En analyse multivariée, une privation androgénique amorcée à un niveau d'APS > 5 ng/ml chez les patients présentant un score de Gleason

≥ 7 ou un temps de doublement de l'APS ≤ 12 mois (groupe C) a été associée à une survie sans métastases inférieure par rapport aux patients dont la privation androgénique a commencé à un niveau d'APS ≤ 5 ng/ml (HR = 2,12 [IC 95 % : 1,20-3,73], p = 0,010). Il est à noter qu'uniquement 7,6 % des patients avaient développé des métastases. Aucune différence n'a été observée entre les groupes privation androgénique immédiate et privation différée dans les autres groupes de risque.

Messing et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée évaluant l'efficacité d'une privation androgénique immédiate comparativement à une privation androgénique différée au moment de l'apparition de symptômes chez des patients opérés (stade ≤ cT2) et chez qui une atteinte ganglionnaire avait été trouvée, sans métastases à distance (n = 100) [711]. La privation androgénique consistait en l'administration de la goséréline ou en une orchidectomie bilatérale. Après un suivi médian de 7,1 ans, la survie globale a été significativement inférieure chez les patients ayant reçu une privation androgénique différée comparativement aux patients ayant reçu un traitement immédiat (HR = 3,0 [IC 95 % : 1,2-7,3], p = 0,02). Il est à noter que le niveau d'APS n'était pas utilisé comme un marqueur du cancer de

la prostate au début de l'étude en 1988 et que le niveau d'APS n'a pas été considéré dans le suivi des patients qui ont reçu le traitement différé.

Aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité d'une privation androgénique intermittente chez les patients présentant une récurrence de l'APS suivant une prostatectomie radicale. Crook et coll. l'ont évaluée chez des patients présentant une récurrence de l'APS suivant une radiothérapie à l'occasion d'une étude randomisée (n = 1 386) [712]. Les patients ont été affectés au groupe traitement continu (n = 696) consistant en l'administration d'un agoniste de la LHRH en continu en combinaison avec un antiandrogène non stéroïdien pour au moins 4 semaines, ou en une orchidectomie, ou au traitement intermittent consistant en un traitement d'induction de 8 mois avec un agoniste de la LHRH ainsi qu'un antiandrogène non stéroïdien pour au moins 4 semaines. À la fin du 8<sup>e</sup> mois, le traitement était interrompu s'il n'y avait pas de signe de progression clinique et si le niveau d'APS était inférieur à 4 ng/ml et pas plus de 1 ng/ml au-dessus de la dernière valeur enregistrée durant le traitement. Le niveau d'APS a été réévalué tous les 2 mois jusqu'à l'atteinte d'un niveau de 10 ng/ml. Après un suivi médian de 6,9 ans, la survie globale médiane a été de 8,8 ans pour le groupe intermittent et de 9,1 ans pour le groupe continu (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,86-1,21]; non-infériorité HR < 1,25, p = 0,009). La survie spécifique au cancer a été similaire dans les deux groupes (HR = 1,18 [IC 95 % : 0,94-1,60], p = 0,13). Il est à noter qu'uniquement 15 % des patients étaient décédés au moment de l'analyse des données. La privation androgénique intermittente a été associée à un meilleur score

concernant les bouffées de chaleur (p < 0,001), le désir sexuel (p < 0,001) et les symptômes urinaires (p = 0,006).

L'efficacité et l'innocuité de la privation androgénique ont aussi été discutées dans la section [Traitement d'un cancer de la prostate avancé et métastatique sensible à la castration](#).

L'ESMO ne recommande pas la privation androgénique de routine chez les patients ayant une récurrence biochimique après une prostatectomie, sauf dans le cas d'une maladie localisée symptomatique, de la présence de métastases ou d'un temps de doublement de l'APS inférieur à 3 mois. L'ESMO indique aussi que la privation androgénique intermittente n'est pas inférieure à une privation androgénique continue et qu'elle apporte certains bénéfices en matière de qualité de vie [316]. Le NCCN indique que le moment du commencement d'une privation androgénique chez les patients présentant uniquement une récurrence de l'APS doit être tributaire de la vélocité de l'APS, de l'anxiété du patient et des effets indésirables associés à la privation androgénique [1]. Le NCCN indique que les patients présentant un temps de doublement de l'APS > 12 mois et qui sont plus âgés sont candidats pour une observation [1]. Les patients qui choisissent la privation androgénique devraient considérer un traitement intermittent [1].

À chaque mise à jour de la liste des médicaments assurés par le régime général d'assurance médicaments (RGAM), l'INESSS publie un *Avis au ministre* qui fait état des recommandations faites au ministre à l'égard des produits évalués par l'INESSS ainsi que des raisons de l'acceptation ou du refus de ces produits, selon les critères prévus à la Loi.

Le ministre approuve ou non les recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des listes de médicaments. La [Liste des médicaments couverts par la RAMQ](#) et la [Liste des médicaments – Établissements](#) sont publiées en version papier et numérique par la Régie de l'assurance maladie du Québec.

**Une liste à jour des molécules remboursées par la RAMQ pour le traitement du cancer de la prostate est [disponible ici](#).**

### **TRAITEMENT D'UN CANCER DE LA PROSTATE AVANCÉ ET MÉTASTATIQUE SENSIBLE À LA CASTRATION**

#### **Privation androgénique avec un agoniste ou un antagoniste de la LHRH**

L'approche privilégiée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique est l'hormonothérapie par la privation androgénique. La privation androgénique a pour objectif de réduire le niveau de testostérone sérique à un niveau semblable à celui obtenu avec une orchidectomie bilatérale. Le leuprolide, la goséréline, la busérelina

et la triptoréline, des agonistes de la LHRH ainsi que l'antagoniste de la LHRH (dégarelix) ont une efficacité similaire quant à la survie globale comparativement à l'orchidectomie bilatérale. Le dégarelix occasionne toutefois plus d'effets indésirables comme des réactions au site d'injection. L'utilisation d'un antiandrogène non stéroïdien en monothérapie n'est pas recommandée.

Seidenfeld et coll. ont publié les résultats d'une méta-analyse comparant l'efficacité de l'orchidectomie bilatérale à l'utilisation d'un agoniste de la LHRH, soit le leuprolide, la goséréline et la busérelina (10 études, n = 1 908) [713]. Les patients devaient être atteints d'un cancer de la prostate avancé (stade D1 ou D2; tout T, N1-N3, M0-M1) ou peu avancé (stade C; T3 ou T4, N0 ou X, M0); la majorité des patients étaient atteints d'une maladie métastatique. Aucune différence significative quant à la survie globale à 2 ans n'a été démontrée entre un agoniste de la LHRH et l'orchidectomie (leuprolide : HR = 1,0994 [0,207-5,835]; goséréline : HR = 1,1172 [0,898-1,390] et busérelina : HR = 1,1315 [0,533-2,404]). De plus, la comparaison indirecte des différents agonistes suggère qu'ils ont une efficacité similaire. Bien que Seidenfeld et coll. aient rapporté que le diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène non stéroïdien synthétique, a une efficacité similaire à celle de l'orchidectomie, plusieurs ont aussi rapporté des effets indésirables cardiovasculaires importants [713-715]. Les résultats de Seidenfeld et coll. ont aussi indiqué que l'utilisation d'un antiandrogène non stéroïdien en monothérapie est associée à une survie globale inférieure par rapport à l'orchidectomie (HR = 1,2158 [IC 95 % : 0,988-1,496]) [713]. Depuis la

publication de cette méta-analyse, une étude de phase III a démontré que la triptoréline a réduit le niveau de testostérone moins rapidement que le leuprolide, mais que l'effet de la castration a été maintenue de manière équivalente (n = 284) [716]. Le taux de survie globale à 9 mois a été supérieur chez le groupe qui a pris la triptoréline (97 % contre 91 %, p = 0,033).

Développé récemment, le dégarelix, un antagoniste de la LHRH, bloque directement le récepteur de la LHRH et permet de supprimer la testostérone sérique tout en évitant la poussée de testostérone transitoire associée à l'administration d'un agoniste de la LHRH. Klotz et coll. ont publié les résultats d'une méta-analyse comparant l'efficacité du dégarelix à celui des agonistes de la LHRH (leuprolide ou goséréline) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate (5 études; n = 1 925) [717]. Vingt-trois pour cent (23 %) des patients avaient une maladie métastatique et chez environ 64 % d'entre eux le score de Gleason variait entre 7 et 10 dans chacun des deux groupes. Les patients ont reçu le traitement pendant 3 mois (n = 467) ou 1 an (n = 1 458). L'usage d'antiandrogènes pour les patients traités avec un agoniste de la LHRH était à la discrétion du chercheur pour les traitements d'un an, alors qu'il était obligatoire pour les traitements de 3 mois (patients ayant reçu des antiandrogènes : dégarelix : 2 %, agoniste de la LHRH : 37 %). La survie sans progression de l'APS et la survie globale ont été significativement supérieures pour le groupe traité avec le dégarelix par rapport au groupe traité avec un agoniste de la LHRH (HR = 0,71 [0,54-0,94], p = 0,017; HR = 0,47 [0,25-0,90], p = 0,023). La fréquence de tous les

effets indésirables a été légèrement supérieure pour le groupe dégarelix comparativement au groupe traité avec un agoniste de la LHRH (74 % contre 68 %, p = 0,002). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les bouffées de chaleur (30 % contre 26 %, p = 0,039) et la douleur au site d'injection (30% contre < 1 %, p < 0,001) qui ont été plus souvent observés chez les patients traités avec le dégarelix.

Crawford et coll. ont publié les résultats d'une étude évaluant le changement de traitement des patients traités avec le leuprolide à qui on a plutôt prescrit le dégarelix (n = 386) [718]. Après l'étude CS21 comparant l'efficacité du leuprolide et du dégarelix pendant 1 an chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de tous les stades, les patients traités avec le leuprolide et qui avaient accepté de participer à l'étude étendue ont reçu le dégarelix alors que les patients qui recevaient déjà le dégarelix au moment de l'étude primaire ont continué leur traitement pendant une période de 4 années additionnelles [719]. La probabilité (*hazard rate*) de survie sans progression de l'APS a été supérieure après le changement de traitement du leuprolide vers le dégarelix (0,20 pour les patients traités avec le leuprolide pendant la première année et 0,09 pour les patients qui ont changé pour le dégarelix pendant les 4 années suivantes, p = 0,002), alors qu'aucun changement significatif n'a été observé chez les patients traités en continuité avec le dégarelix pendant 5 ans (0,11 pour les patients traités avec le dégarelix pendant la première année et 0,12 pour les patients traités avec le dégarelix pendant les 4 années suivantes, p = 0,863).

**Antiandrogènes pour le contrôle de la poussée de testostérone transitoire (flare-up) et le blocage androgénique total pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique**

Les experts du Québec consultés ainsi que les consensus d'experts recommandent généralement l'utilisation d'un antiandrogène pour le contrôle de la poussée transitoire de testostérone (flare-up) au moment de l'amorce d'un traitement avec un agoniste de la LHRH, principalement chez les patients à risque de développer des complications. Le blocage androgénique total, c'est-à-dire une privation androgénique avec un agoniste de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale en combinaison avec un antiandrogène, dans ce cas-ci non stéroïdien, entraîne une faible augmentation du taux de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et il est associé à une augmentation des effets indésirables.

Bien qu'une privation androgénique avec un agoniste de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale réduise efficacement le niveau de testostérone, elle n'élimine pas complètement les androgènes circulants. De plus, l'utilisation d'agonistes de la LHRH entraîne une augmentation transitoire du niveau de testostérone dans les jours suivant le début de l'administration, ce qui est associé à une exacerbation des symptômes et pourrait favoriser la prolifération du cancer et l'angiogenèse [720]. L'ajout d'un antiandrogène (antagoniste des récepteurs d'androgènes) a pour but de bloquer l'activation par les androgènes directement au niveau de leurs cibles, limitant ainsi les effets de l'augmentation transitoire de testostérone et bloquant les

androgènes résiduels circulants [252, 721]. Peu d'études ont évalué les effets de l'utilisation d'un antiandrogène pour limiter spécifiquement la poussée de testostérone transitoire et l'exacerbation des symptômes associés au début d'un traitement avec un agoniste de la LHRH. Dans l'ensemble, ces études de faible niveau de preuve démontrent que l'administration d'un antiandrogène non stéroïdien une semaine avant l'administration d'un agoniste de la LHRH atténue l'augmentation transitoire de testostérone ainsi que certains symptômes comme la douleur osseuse [722-725].

Le NCCN recommande l'administration d'un antiandrogène au moins 7 jours avant un agoniste de la LHRH chez les patients présentant des métastases et qui sont à risque d'avoir des symptômes associés à la poussée de testostérone transitoire observée au moment de l'administration initiale d'un agoniste de la LHRH seul [1]. L'ESMO recommande l'utilisation à court terme d'un antiandrogène pour limiter les effets de la poussée de testostérone transitoire [316]. L'EAU indique que la prévention de la poussée de testostérone par un antiandrogène durant 4 semaines est importante chez les patients symptomatiques ou pour les patients à risque de complications [252].

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité du blocage androgénique total pour le traitement du cancer de la prostate avancé et métastatique. Dans l'ensemble, les méta-analyses étudiées indiquent que le blocage androgénique total procure un bénéfice de survie de faible ampleur comparativement à un agoniste de la LHRH ou à l'orchidectomie bilatérale seule, au détriment d'une augmentation des effets indésirables. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.



### Méta-analyses d'études randomisées ayant comparé l'efficacité du blocage androgénique total et un agoniste de la LHRH seul ou l'orchidectomie bilatérale seule

Méta-analyse	Patients et traitements	Survie globale <sup>1</sup>	Survie sans progression <sup>a</sup>	Survie spécifique au cancer <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>
Samson et coll. 2002 <sup>2</sup> [726] 20-27 études n = 6 745-7987	Stade D2 : 93 % antiandrogènes stéroïdiens : 24 % non stéroïdiens : 76 %	HR (2 ans) = 0,970 (IC 95 % : 0,866-1,087) <hr/> HR (5 ans) = 0,871 (IC 95 % : 0,805-0,942)	n.d.	n.d.	Retrait de l'étude : 10 % contre 2 %
Prostate Cancer Trialists Collaborative Group 2000 [727] 27 études n = 8 275	Métastatique : 88 %; Localement avancé : 12 %; Antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens	À 5 ans : 25,4 % vs 23,6 % p = 0,11 HR = 0,94 (IC 95 % : 0,76-1,12)	n.d.	n.d.	n.d.
Schmitt et coll. 2000 <sup>3</sup> [728] 20 études n = 6 320	Stade D2 ou M1 : 96 %; Antiandrogènes non stéroïdiens	OR (1 an) = 1,03 (IC 95 % : 0,85-1,25) p = 0,74 <hr/> OR (2 ans) = 1,14 (IC 95 % : 1,00-1,33) p = 0,058 <hr/> OR (5 ans) = 1,29 (IC 95 % : 1,11-1,50) p = 0,00089 DR = 0,048 (IC 95 % : 0,02-0,077)	OR (1 an) = 1,38 (IC 95 % : 1,15-1,67) p = 0,00059 <hr/> OR (2 ans) = 1,19 (IC 95 % : 0,97-1,46) p = 0,093 <hr/> OR (5 ans) = 1,14 (IC 95 % : 0,77-1,68) p = 0,51	OR (1 an) = 1,20 (IC 95 % : 0,92-1,57) p = 0,17 <hr/> OR (2 ans) = 1,22 (IC 95 % : 0,86-1,73) p = 0,27 <hr/> OR (5 ans) = 1,58 (IC 95 % : 1,05-2,37) p = 0,027	Retrait de l'étude : 10 % contre 4 % Diarrhée : 9,7 % contre 1,8 % Douleurs gastro- intestinales : 7,4 % contre 1,6 % Événements ophtalmologiques non spécifiques : 29 % contre 5,4 %

**Méta-analyses d'études randomisées ayant comparé l'efficacité du blocage androgénique total et un agoniste de la LHRH seul ou l'orchidectomie bilatérale seule (suite)**

Méta-analyse	Patients et traitements	Survie globale <sup>1</sup>	Survie sans progression <sup>a</sup>	Survie spécifique au cancer <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>
Bennet et coll. 1999 [729] 9 études n = 4 128	Stade C : 2 % flutamide	RR = 0,90 (IC 95 % : 0,79-1,00)	n.d.	n.d.	n.d.
Caubert et coll. 1997 [730] 9 études	Stade C : 4 études (7-45 %); Stade D2 : 5 études Antiandrogènes non stéroïdiens	<b>RR4 = 0,78, p &lt; 0,001</b> <b>RR5 = 0,84, p &lt; 0,001</b>	<b>RR4 = 0,74 p &lt; 0,001</b> <b>RR5 = 0,77 p &lt; 0,001</b>	n.d.	n.d.

DR : différence de risque; IC : intervalle de confiance; HR : hazard ratio; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; RR : risque relatif.

1. Blocage androgénique total contre agoniste de la LHRH seul ou l'orchidectomie seule.

2. Au total, 4 études sur 12 ont utilisé un antiandrogène pour contrôler l'effet de la poussée de testostérone transitoire chez les patients traités avec un agoniste de la LHRH.

3. Au total, 3 études sur 11 ont utilisé un antiandrogène pour contrôler l'effet de la poussée de testostérone transitoire chez les patients traités avec un agoniste de la LHRH.

4. Méthode d'estimation du risque relatif qui reconstitue les hazard ratios à partir des taux de survie annuels issus des distributions graphiques de survie en utilisant des modèles à risque proportionnel.

5. Méthode d'estimation du risque relatif qui reconstitue les hazard ratios à partir des valeurs de p et du nombre de décès rapporté.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Le Prostate Cancer Trialists Cooperative Group a rapporté que le taux de survie globale à 5 ans était statistiquement supérieur pour le groupe blocage androgénique total comparativement au groupe agoniste de la LHRH seul lors de l'utilisation du nilutamide ou du flutamide (27,6 % contre 24,7 %,  $p = 0,005$ ). Par contre, le taux de survie à 5 ans a été inférieur chez les patients traités par un blocage androgénique total lorsque l'acétate de cyprotérone était utilisé comme antiandrogène (15,4 % contre 18,1 %,  $p = 0,04$ ) [727].

#### **Privation androgénique intermittente ou continue pour le traitement du cancer de la prostate avancé et métastatique**

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé non métastatique, la privation androgénique intermittente est une option valable et elle est associée à une amélioration de certains aspects de la qualité de vie. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, la privation androgénique intermittente peut être envisagée avec précaution et elle est associée à une amélioration de la fonction érectile et de la santé mentale. Au Québec, les experts consultés utilisent généralement la privation androgénique continue pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

Des données suggèrent que la privation androgénique intermittente pourrait ralentir le processus de résistance et diminuer les effets indésirables associés à la privation androgénique continue [252]. Les quatre méta-analyses les plus récentes publiées sur le sujet, réalisées à partir d'études randomisées, concluent que la survie globale, la survie spécifique au cancer

et la survie sans progression des patients atteints d'un cancer de la prostate traités avec une privation androgénique intermittente sont similaires à celles observées avec une privation androgénique continue (tableau ci-dessous) [731-734]. Bien que plusieurs auteurs considèrent que les données sont insuffisantes pour analyser les effets indésirables, la majorité des méta-analyses publiées rapportent une amélioration de certains aspects de la qualité de vie et une diminution des effets indésirables associés à la privation androgénique lorsqu'elle est utilisée de manière intermittente : la diminution de la fonction sexuelle, les bouffées de chaleur et la détérioration des fonctions physiques [732-734].

### Méta-analyses d'études randomisées ayant comparé l'efficacité de la privation androgénique intermittente et continue chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique

Méta-analyse	n	Patients	Survie globale <sup>1</sup>	Survie spécifique au cancer <sup>1</sup>	Survie sans progression <sup>1-2</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>
Botrel et coll. 2014 [731]	7-9 études n = 3 724-4 390	Métastatique : 44 % Maladie récidivante : 25 %	HR = 1,02 (IC 95 % : 0,95-1,09) p = 0,56 I <sup>2</sup> = 27 %	HR = 1,06 (IC 95 % : 0,96-1,18) p = 0,26 I <sup>2</sup> = 38 %	HR = 1,04 (IC 95 % : 0,96-1,14) p = 0,3 I <sup>2</sup> = 41 %	Bouffées de chaleur : RR = 0,86 (IC 95 % : 0,82-0,90); p < 0,00001; I <sup>2</sup> = 95 % Gynécomastie : RR = 0,72 (IC 95 % : 0,65-0,80); p < 0,00001; I <sup>2</sup> = 90 % Maux de tête : RR = 0,81 (IC 95 % : 0,68-0,97); p = 0,02; I <sup>2</sup> = 78 %
Brungs et coll. 2014 [732]	4-7 études n = 2 695-4 399	Tous stades	HR = 1,01 (IC 95 % : 0,93-1,10) p = 0,81	HR = 1,03 (IC 95 % : 0,88-1,21) p = 0,74	HR = 0,93 (IC 95 % : 0,84-1,04) p = 0,19; I <sup>2</sup> = 57 %	n.d.
Tsai et coll. 2013 [734]	3-7 études n = 954-4 586	Maladie métastatique ou récidive biochimique après une radiothérapie ou une chirurgie Métastatique : 46 %	RR = 1,03 (IC 95 % : 0,96-1,11)	RR = 1,15 (IC 95 % : 0,97-1,36) I <sup>2</sup> = 56 %	RR = 0,97 (IC 95 % : 0,86-1,10)	Bouffées de chaleur RR = 0,82 (IC 95 % : 0,67-1,01)
Niraula et coll. 2013 [733]	3-4 études n = 2 576-4 101	Maladie métastatique, localement avancée ou récidive biochimique après une thérapie locale	HR = 1,02 (IC 95 % : 0,93-1,11)	HR = 1,08 (IC 95 % : 0,85-1,38) I <sup>2</sup> = 62 %	HR = 0,96 (IC 95 % : 0,76-1,20) I <sup>2</sup> = 74 %	n.d.

APS : antigène prostatique spécifique; HR : hazard ratio; I<sup>2</sup> : estimation de l'hétérogénéité entre les études; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; RR : risque relatif.

1. Privation androgénique intermittente contre continue.

2. Les critères utilisés pour définir la progression variaient entre les études et pouvaient inclure le niveau de l'APS, le statut de performance, la progression métastatique, la douleur et la perte de poids attribuable au cancer.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Trois des méta-analyses décrites dans le tableau précédent ont aussi présenté des analyses de sous-groupes sur l'efficacité de la privation androgénique intermittente et continue chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique. Trois études de phase III ont aussi évalué précisément cette question. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau suivant.

**Études ayant comparé l'efficacité de la privation androgénique intermittente versus la privation continue pour le traitement du cancer de la prostate métastatique**

Étude	n	Critères d'inclusion	Privation androgénique	Survie globale <sup>1</sup>	Survie sans progression <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>	Qualité de vie
Botrel et coll. 2014 [731] (méta-analyse, 2 études [735, 736])	1 708	Aucune restriction	n.d.	HR = 1,10 (IC 95 % : 0,98-1,24) p = 0,11	n.d.	n.d.	n.d.
Brungs et coll. 2014 [732] (méta-analyse, 4 études [735-738])	2 117	Aucune restriction	n.d.	HR = 1,04 (IC 95 % : 0,91-1,19) p = 0,58	n.d.	n.d.	n.d.
Tsai et coll. 2013 [734] (méta-analyse, 4 études [735, 736, 739, 740])	2 168	Aucune restriction	n.d.	RR = 1,00 (IC 95 % : 0,87-1,17)	n.d.	n.d.	n.d.

**Études ayant comparé l'efficacité de la privation androgénique intermittente versus la privation continue pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (suite)**

Étude	n	Critères d'inclusion	Privation androgénique	Survie globale <sup>1</sup>	Survie sans progression <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>	Qualité de vie
Hussain et coll. 2006, 2013 (SWOG 9346) [735, 741]	1 535	Statut de performance ≤ 2 APS ≥ 5 ng/ml avant Tx	Goséréline et bicalutamide ou équivalent	5,1 ans vs 5,8 ans HR = 1,10 (IC 90 % : 0,99-1,23)	n.d.	Grades 3/4 30 % vs 33 %	À 3 mois fonction érectile (p < 0,001) et santé mentale (p < 0,003) en faveur du Tx intermittent
Mottet et coll. 2012 (TAP 22) [736]	173	APS < 4 ng/ml après 6 mois de Tx ECOG ≤ 2	Leuprolide et flutamide	42,2 mois vs 52,0 mois p = 0,75	20,7 mois vs 15,1 mois p = 0,74	<b>84 % vs 94 %</b> <b>p = 0,042</b>	Globalement pas de différence significative
Calais et coll. 2009 <sup>2</sup> (SEUG) [742]	191	Métastatique APS ≥ 4 ng/ml âge < 80 ans ECOG ≤ 2	ACP et agoniste LHRH	HR = 1,26 (IC 95 % : 0,90-1,78) (continue/ intermittente)	n.d.	n.d.	n.d.

ACP : acétate de cyprotérone; APS : antigène prostatique spécifique; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; RR : risque relatif; Tx : traitement.

1. Privation androgénique intermittente contre continue.

2. Uniquement les résultats spécifiques à la maladie métastatique.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Bien que les auteurs des méta-analyses aient conclu à l'absence de différence de survie globale entre l'utilisation de la privation androgénique intermittente et la privation continue chez les patients atteints d'un cancer

de la prostate métastatique, l'étude de Hussain et coll. (SWOG 9346) n'a pas démontré de non-infériorité entre les deux traitements [735, 741]. De plus, une analyse de sous-groupes a montré que la survie médiane des patients

présentant une maladie métastatique confinée à la colonne vertébrale, aux os pelviens ou aux ganglions lymphatiques était de 5,4 ans pour un traitement intermittent et de 6,9 ans pour un traitement continu (HR = 1,19 [IC 95 % : 0,98-1,43]; valeur p non disponible) [735].

L'ensemble des résultats indiquent que les bénéfices d'une privation androgénique intermittente sur la qualité de vie sont variables. Par exemple, dans l'étude de Mottet et coll., aucune différence significative n'a été observée quant aux scores de qualité de vie globale. Par contre, les scores de « désir sexuel », de « satisfaction des érections » et de « satisfaction de la vie sexuelle » étaient significativement supérieurs dans le groupe à traitement intermittent d'après certaines visites [736]. Par ailleurs, Hussain et coll. ont noté une meilleure fonction érectile et une meilleure santé mentale chez les patients traités avec une privation androgénique intermittente [735, 741]. Toutefois, aucune de ces études n'a été faite à l'aveugle, ce qui peut avoir biaisé les résultats sur la qualité de vie rapportés par les patients.

L'EAU recommande qu'une privation androgénique intermittente soit proposée aux patients atteints d'un cancer de la prostate avancé suivant une période d'induction standardisée [252]. La privation androgénique intermittente est le traitement standard pour les patients qui subissent une récurrence à la suite d'une radiothérapie lorsqu'une privation androgénique est requise. La privation androgénique intermittente peut être une option chez les patients atteints d'une maladie métastatique, même si, pour ces patients, l'organisme juge que les bénéfices sont moindres par rapport

à ceux observés chez des patients atteints d'une maladie avancée. Selon l'EAU, le traitement peut être arrêté après une période d'induction de six à neuf mois, l'obtention d'une réponse claire de l'APS (< 4 ng/ml chez les patients métastatiques ou < 5 ng/ml chez les patients récidivants) et en l'absence de progression de la maladie. Des suivis stricts sont ensuite requis, comprenant un examen clinique aux trois à six mois. Le traitement est repris en cas de progression clinique ou d'atteinte d'un niveau d'APS supérieur à une valeur prédéterminée (habituellement 4-10 ng/ml chez les patients présentant une maladie non métastatique ou 10-20 ng/ml chez les patients présentant une maladie métastatique) [252].

#### **Surveillance du niveau de testostérone en cas de privation androgénique**

**Il est recommandé de surveiller le niveau de testostérone pour s'assurer de l'efficacité de la suppression hormonale. Si la suppression n'est pas maintenue, une révision du traitement s'impose afin de maximiser la suppression androgénique.**

Historiquement, le niveau de testostérone considéré comme comparable à celui obtenu par la castration était  $\leq 50$  ng/dl<sup>3</sup>. Entre 0 et 13 % des patients traités avec un agoniste de la LHRH n'obtiennent pas une diminution de la testostérone  $\leq 50$  ng/dl<sup>2</sup> ou ils ne la maintiennent pas (tableau ci-dessous).

3 50 ng/dl = 1,7 nmol/L

**Taux d'échec de la diminution du niveau de testostérone suivant un traitement avec un agoniste de la LHRH**

Étude	Type d'étude	n	Agoniste de la LHRH	Seuil d'échec	Temps de mesure	Taux d'échec de la diminution de la testostérone
Klotz et coll. 2008 [719]	Prospective	204	Leuprolide	50 ng/dl <sup>1</sup>	Tous les mois entre les jours 28 et 364 de l'année	4 %
Heyns et coll. 2003 [716]	Prospective	284	Leuprolide	50 ng/dl <sup>1</sup>	Jour 29	1 %
					Jour 57	3 %
			Triptoréline		Jour 29	9 %
					Jour 57	2 %
Oefelein et coll. 2000 [743]	Prospective	38	Leuprolide	20 ng/dl <sup>2</sup>	Tous les 28 jours	13 %
				50 ng/dl <sup>1</sup>		5 %
Fujii et coll. 2008 [744]	Rétrospective	232	Leuprolide	50 ng/dl <sup>1</sup>	En moyenne 5,4 fois durant le traitement	3 %
Morote et coll. 2006 [745]	Rétrospective	144	Agoniste LHRH	50 ng/dl <sup>1</sup>	Au minimum une fois lors d'un contrôle de l'APS	13 %
			Agoniste LHRH et bicalutamide			10 %
Yri et coll. 2006 [746]	Rétrospective	65	Leuprolide et antiandrogène	50 ng/dl <sup>1</sup>	Semaine 11 ou 12	10 %
			Goséréline et antiandrogène		Semaine 23 et 24	0 %

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de patients.

- 1 50 ng/dl : 1,7 nmol/L  
 2 20 ng/dl : 0,7 nmol/L



En 2000, Oefelein et coll. ont réévalué la concentration sérique de testostérone suivant une orchidectomie bilatérale et ils ont suggéré que le niveau comparable à celui de la castration serait plutôt  $\leq 20\text{ng/dl}^4$  [747]. Morote et coll. ont évalué rétrospectivement le niveau seuil de testostérone cliniquement significatif chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique traités par une privation androgénique continue ( $n = 73$ ) [748]. La majorité des patients avaient une maladie de stade T1-2N0 (86 %). Soixante-neuf pour cent (69 %) des patients avaient un score de Gleason entre 2 et 7, et 32 % un score entre 8 et 10. Trente-deux pour cent (32 %) des patients ont eu une prostatectomie comme traitement initial, dont 87 % ont reçu une privation androgénique à la suite d'une récurrence biochimique alors que 68 % ont reçu une privation androgénique d'emblée. Tous les patients ont reçu le bicalutamide avant le début du traitement avec l'agoniste de la LHRH. La décision de poursuivre avec le bicalutamide (blocage androgénique combiné) était basée sur les effets indésirables et sur le consentement informé des patients (38 %). Le niveau de testostérone a été mesuré au minimum 3 fois durant une période de 6 mois. Après un suivi médian de 51 mois, la survie médiane sans progression indépendante des androgènes (trois augmentations consécutives du niveau de l'APS) chez les patients ayant eu une hausse du niveau de testostérone  $\geq 32\text{ ng/dl}^5$  a été inférieure à celle observée chez les patients qui avaient présenté un niveau de testostérone inférieur à  $32\text{ ng/dl}^4$  (88 mois [IC 95 % : 55-121] contre

4  $20\text{ ng/dl} : 0,7\text{ nmol/L}$

5  $32\text{ ng/dl} : 1,1\text{ nmol/L}$

137 mois [IC 95 % : 104-170],  $p < 0,03$ ). Une analyse multivariée a montré qu'une augmentation du niveau de testostérone supérieure à  $50\text{ ng/dl}^6$  ( $p = 0,008$ ) était prédictive d'une plus faible survie sans progression indépendante des androgènes. Chez les patients ayant présenté une hausse du niveau de testostérone supérieure à  $50\text{ ng/dl}^5$ , le blocage androgénique combiné a été associé à une survie sans progression indépendante des androgènes supérieure par rapport à la privation androgénique seule (115 mois [IC 95 % : 53-172] contre 32 mois [IC 95 % : 19-45],  $p = 0,0249$ ). Les auteurs concluent qu'il y a avantage à surveiller le niveau de testostérone pour s'assurer de l'efficacité de la suppression hormonale. Ces résultats suggèrent qu'une révision du traitement devrait être faite lorsque le niveau de testostérone est  $\geq 50\text{ ng/dl}^5$  durant une privation androgénique afin de maximiser la suppression androgénique.

Selon l'EAU, la mesure des niveaux de testostérone et de l'APS devrait être considérée comme faisant partie de la pratique clinique du traitement ciblant la LHRH. Le temps et la fréquence des mesures de la testostérone ne sont pas bien définis. L'organisme suggère une première évaluation à un mois suivant le début du traitement avec un agoniste de la LHRH afin de mesurer le niveau nadir atteint avant la réadministration [252]. On suggère un redosage du niveau de testostérone à 6 mois afin de déterminer l'efficacité du traitement et s'assurer que l'état de castration est maintenu. Le NCCN recommande une surveillance étroite du niveau de testostérone

6  $50\text{ ng/dl} : 1,7\text{ nmol/L}$

et de l'APS lorsqu'une privation androgénique intermittente est utilisée, spécialement durant les périodes sans traitement [1].

Le NCCN indique que, pour les patients qui n'obtiennent pas une suppression adéquate du niveau de testostérone ( $< 50$  ng/dl<sup>F</sup>) suivant une hormonothérapie ou une orchidectomie bilatérale, une privation androgénique additionnelle (œstrogènes, antiandrogènes ou stéroïdes) doit être considérée, bien que ses bienfaits cliniques n'aient pas été démontrés clairement [1]. L'EAU recommande de changer d'agoniste de la LHRH ou de pratiquer une orchidectomie bilatérale en cas d'échec de la baisse de testostérone ou de l'échec du maintien de la baisse [252].

#### **Privation androgénique et docetaxel pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration**

Chez les patients atteints d'une maladie métastatique sensible à la castration, le traitement standard demeure la privation androgénique. Si les résultats de l'étude de phase III présentée par Sweeney et coll. (abrégé) sont confirmés, la combinaison de la privation androgénique et du docetaxel pourrait être envisagée pour certains patients sélectionnés. Elle entraîne des effets indésirables acceptables et un gain de survie globale comparativement au traitement avec la privation androgénique seule.

Étant donné que l'efficacité de l'acétate d'abiratéron, de l'enzalutamide et du docetaxel a été démontrée pour le traitement du cancer de la prostate

métastatique résistant à la castration, des études ont été entreprises afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement précoce ou d'un traitement combiné avec ces médicaments chez les patients atteints d'une maladie métastatique sensible à la castration [749-751].

Gravis et coll. ont publié les résultats de l'étude de phase III GETUG-AFU15 comparant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement immédiat avec le docetaxel en combinaison avec la privation androgénique à celles de la privation androgénique seule chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (n = 192, NCT00104715) [752]. La survie globale médiane a été de 58,9 mois chez les patients ayant reçu le docetaxel en combinaison avec la privation androgénique comparativement à 54,2 mois chez les patients ayant reçu uniquement la privation androgénique (HR = 1,01 [IC 95 % : 0,75-1,36]) (n = 192, NCT00104715). La survie sans progression de l'APS médiane a été de 22,9 mois chez les patients ayant reçu le docetaxel comparativement à 12,9 mois chez les patients ayant reçu uniquement la privation androgénique (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,57-0,91], p = 0,005). Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont tous été plus fréquents chez les patients traités avec la combinaison docetaxel et privation androgénique; les plus communs ont été la neutropénie (32 % contre 3 %), la neutropénie fébrile (7 % contre 0 %) et la fatigue (7 % contre 0 %). Quatre décès associés à une neutropénie ont été recensés dans le groupe traité avec le docetaxel, après quoi un traitement avec le GCSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) a été recommandé.

Toujours concernant des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, Sweeney et coll. ont récemment présenté, à la conférence annuelle de l'ASCO 2014, les résultats de la dernière analyse intermédiaire de l'étude de phase III ECOG3805 comparant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement immédiat avec le docetaxel en combinaison avec la privation androgénique à celles de la privation androgénique seule (n = 790, NCT00309985) [753]. Après un suivi médian de 29 mois, la survie globale a été significativement supérieure chez le groupe docetaxel comparativement au groupe privation androgénique seule (médiane : 57,6 mois contre 44,0 mois, HR = 0,61 [IC 95 % : 0,47-0,80], p = 0,0003). Chez les patients présentant une maladie de volume élevé, la survie globale a aussi été significativement supérieure pour le groupe traité avec le docetaxel comparativement à celui traité avec la privation androgénique seule (médiane : 49,2 mois contre 32,2 mois, HR = 0,60 [IC 95 % : 0,45-0,81], p = 0,0006). Le temps avant la progression clinique a été significativement supérieur pour le groupe docetaxel comparativement au groupe privation androgénique seule (médiane : 32,7 mois contre 19,8 mois, HR = 0,49 [IC 95 % : 0,37-0,65], p < 0,0001). Aucun détail n'a été donné en ce qui a trait aux traitements subséquents. Les effets indésirables pour le groupe traité avec le docetaxel et la privation androgénique ont été la neutropénie fébrile (grade 4 : 2 %, grade 3 : 4 %) et la neuropathie de grade 3 (sensorielle : 1 %, motrice : 1 %). Un décès a été attribué au traitement avec le docetaxel alors qu'aucun n'a été attribué à la privation androgénique seule.

Plusieurs études de phase III sont en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison d'une privation androgénique avec une chimiothérapie précoce ou avec l'acétate d'abiratéronne chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (tableau ci-dessous).

**Études de phase III en cours évaluant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison d'une privation androgénique avec une chimiothérapie précoce ou avec l'acétate d'abiratéron chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (ClinicalTrials.gov, juillet 2014)**

Étude	Bref sommaire	Date prévue de la collecte finale des données
NCT00268476 (STAMPEDE)	Comparaison de la <b>privation androgénique seule</b> et de la <b>privation androgénique combinée</b> à l'acide zolédronique, au docetaxel, à la prednisolone, au célécoxib, à l'acétate d'abiratéron, à l'enzalutamide et/ou à la radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique	Septembre 2017
NCT00309985 (ECOG3805)	Comparaison d'une <b>privation androgénique seule</b> et de la combinaison d'une <b>privation androgénique avec une chimiothérapie</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique	Juin 2015
NCT01978873 (SensiCab)	Comparaison d'une <b>privation androgénique seule</b> et de la combinaison d'une <b>privation androgénique avec le cabazitaxel</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ou à risque élevé	Novembre 2018
NCT01715285	Comparaison de la <b>privation androgénique seule</b> et de la combinaison de la <b>privation androgénique avec l'acétate d'abiratéron</b> à plus faible dose de prednisone chez des patients ayant reçu récemment un diagnostic de cancer de la prostate à risque élevé, métastatique, et qui n'ont jamais reçu d'hormonothérapie	Juillet 2018

### **TRAITEMENT D'UN CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION (CPRC) AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE**

#### **Antiandrogènes pour le traitement d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration avec un agoniste de la LHRH**

Selon la progression dans le cas d'une privation androgénique avec un agoniste de la LHRH seul ou par orchidectomie bilatérale seule, l'ajout d'un antiandrogène offre une certaine efficacité, mais il est associé à des effets indésirables tels que des neuropathies, la fatigue, des nausées, des bouffées de chaleur et une diminution de l'adaptation de la vision à la noirceur. Cependant, pour les patients atteints d'une maladie présentant un temps de doublement de l'APS < 4 mois, l'effet d'un tel traitement sur la survie sans progression de l'APS serait moindre. Les experts du Québec consultés ajoutent généralement un antiandrogène dans le cas d'une progression pendant un traitement avec un agoniste de la LHRH. Le bicalutamide (Casodex<sup>mc</sup>) à la dose de 50 mg par jour est généralement utilisé par les experts québécois.

Chez les patients traités par un blocage androgénique total en traitement de première intention, l'antiandrogène peut d'abord être retiré, ce qui a été associé à une diminution des niveaux d'APS chez certains patients. Lors d'une remontée de l'APS, l'ajout d'un antiandrogène alternatif a une certaine efficacité en ce qui a trait à la réponse de l'APS. Cependant, l'effet d'un tel traitement sur la survie spécifique au cancer serait moindre pour les patients présentant une maladie dont le score de Gleason  $\geq 8$ .

Quelques études ont évalué l'efficacité de l'ajout d'un antiandrogène comme traitement de deuxième intention chez les patients dont la maladie a progressé durant un traitement avec un agoniste de la LHRH en monothérapie ou par orchidectomie seule. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Efficacité d'un traitement de deuxième intention avec un antiandrogène après un échec de la privation androgénique avec un agoniste de la LHRH seul ou par orchidectomie seule**

Étude	Type d'étude	n	Traitement de première intention	Antiandrogène de 2 <sup>e</sup> intention	↓ APS ≥ 50 %	Survie sans progression de l'APS médiane	Survie spécifique au cancer des répondeurs	Effets indésirables et palliation de la douleur
Fujii et coll. 2006 [754] (métastatique : 75 %)	Prospective	44	Orchidectomie (43 %) Agoniste LHRH (57 %)	Bicalutamide (80 mg/jour)	66 %	Répondeurs : 9,2 mois Total : 5,6 mois	p < 0,001 vs non répondeurs	n.d.
Davis et coll. 2005 <sup>1</sup> [755] (métastatique : 56 %)	Prospective (phase II)	16	Orchidectomie ou agoniste LHRH et échec avec le BCL (100 %) et le FLT (6 %) ou retrait de l'antiandrogène (38 %)	Nilutamide (150 mg/jour)	19 % (progression : 81 %)	n.d.	n.d.	Neuropathie : 25 % Fatigue : 25 % Œdème : 13 % Bouffées de chaleur : 13 % Palliation de la douleur : n.d.
Kucuk et coll. 2001 [756] (métastatique : 100 %)	Prospective (phase II)	52	Orchidectomie (54 %) Orchidéc. + DES (21 %) Orchidéc. + agoniste LHRH + DES (2 %) agoniste LHRH (19 %) DES seul (4 %)	Bicalutamide (150 mg/jour)	20 %	n.d.	n.d.	Bouffées de chaleur : 23 % Nausées : 21 % Malaise : 17 % Gynécomastie : 13 % Palliation de la douleur : 24 %

**Efficacité d'un traitement de deuxième intention avec un antiandrogène après un échec de la privation androgénique avec un agoniste de la LHRH seul ou par orchidectomie seule (suite)**

Étude	Type d'étude	n	Traitement de première intention	Antiandrogène de 2 <sup>e</sup> intention	↓ APS ≥ 50 %	Survie sans progression de l'APS médiane	Survie spécifique au cancer des répondeurs	Effets indésirables et palliation de la douleur
Nakabayashi et coll. 2005 [757]	Rétrospective	45	Orchidectomie (16 %) Agoniste LHRH (84 %)	Nilutamide (150 mg/jour (84 %) et 300 mg/jour (16 %)	40 %	4,4 mois	n.d.	Adaptation de la vision à la noirceur : 20 % Fatigue : 13 % Nausées : 7 %
Kojima et coll. 2004 [758] (Métastatique : 70 %)	Rétrospective	13	Orchidectomie ou agoniste LHRH (goseréline ou leuprolide)	ACM (1)	100 %	n.d.	n.d.	n.d.
				Flutamide (5)	20 %			
				Bicalutamide (7)	57 %			

↓ : réduction; ACM : acétate de chlormadinone; APS : antigène prostatique spécifique; BCL : bicalutamide; FLT : flutamide; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; orchidec. : orchidectomie.  
 1. L'étude a été interrompue lorsqu'une analyse intermédiaire planifiée a démontré la faible efficacité du nilutamide chez des patients dont la maladie a progressé après un traitement avec le bicalutamide. Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Fujii et coll. ont rapporté que le score de Gleason médian des patients n'ayant pas obtenu une réponse de l'APS après l'ajout du bicalutamide a été supérieur à celui des patients qui avaient obtenu une réponse (9 contre 8; test de Wilcoxon p = 0,0248) [754]. Toutefois, l'analyse multivariée n'a pas démontré de corrélation significative entre un score de Gleason de 8-10 et une survie sans progression de l'APS inférieure comparativement aux patients ayant un score de Gleason de 6-7 (HR = 1,467, p = 0,073). À l'analyse multivariée, il a été démontré qu'un temps de doublement de l'APS < 4 mois était prédictif d'une survie sans progression de l'APS inférieure par rapport à

un temps de doublement ≥ 4 mois (HR = 1,475, p = 0,036). Ces résultats suggèrent qu'en deuxième intention de traitement suivant une privation androgénique avec un agoniste de la LHRH seul ou une orchidectomie seule l'ajout d'un antiandrogène a une certaine efficacité. Par contre, des effets indésirables tels que des neuropathies, la fatigue, des nausées, des bouffées de chaleur et une diminution de l'adaptation à la noirceur ont été notés. L'effet d'un tel traitement sur la survie sans progression de l'APS serait moins marqué pour le traitement des maladies présentant un temps de doublement de l'APS < 4 mois.

Quelques études ont évalué l'efficacité d'un antiandrogène alternatif chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement avec un blocage androgénique total. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Efficacité d'un antiandrogène alternatif après l'échec d'un blocage androgénique total**

Étude	n	Maladie	Traitement de première intention	↓ APS ≥ 50 % après retrait de l'antiandrogène	Antiandrogène de 2 <sup>e</sup> intention	Réponse de l'APS	
						≥ 50 %	≥ 0 < 50%
Suzuki et coll. 2008 [759] (prospective)	232	Avancée	BAT (goséréline ou leuprolide + BCL [83 %] ou FLT [17 %])	15 % <sup>1</sup>	BCL après FLT	44 %	21 %
					FLT après BCL	34 %	26 %
					Cohorte totale	36 %	25 %
Narimoto et coll. 2010 [760] (rétrospective)	16	n.d.	BAT avec agoniste LHRH et BCL	19 %	Flutamide	50 %	88 %
Okegama et coll. 2010 [761] (rétrospective)	112	Métastatique : 70 %	BAT avec BCL (73 %), FLT (20 %) ou ACM (7 %)	16 % <sup>1</sup>	FLT après BCL (71 %)	35 %	30 %
					ACM après BCL (3 %)	33 %	0 %
					BCL après FLT (18 %)	45 %	20 %
					ACM après FLT (2 %)	0 %	0 %
					BCL après ACM (5 %)	33 %	17 %
					FLT après ACM (2 %)	0 %	100 %
Nishimura et coll. 2007 [762] (rétrospective)	13	Métastatique : 54 %	Agoniste LHRH seul (goséréline ou leuprolide) (33 %) ou BAT avec BCL (77 %)	15 %	Flutamide	39 %	69 %



**Efficacité d'un antiandrogène alternatif après l'échec d'un blocage androgénique total (suite)**

Étude	n	Maladie	Traitement de première intention	↓ APS ≥ 50 % après retrait de l'antiandrogène	Antiandrogène de 2 <sup>e</sup> intention	Réponse de l'APS	
						≥ 50 %	≥ 0 < 50%
Miyake et coll. 2005 [763] (rétrospective)	55	Métastatique : 70 %	Orchidectomie ou agoniste LHRH (goséréline ou leuprolide)	13 %	Flutamide	22 %	45 %
Kojima et coll. 2004 [758] (rétrospective)	40	Métastatique : 70 %	BAT avec ACM (55 %), FLT (20 %) ou BCL (25 %)	36 %	FLT après ACM	33 %	n.d.
					BCL après ACM	38 %	
					ACM après FLT	0 %	
					BCL après FLT	50 %	
					FLT après BCL	50 %	
Kassouf et coll. 2003 [764] (rétrospective)	28	Métastatique : 87 %	Orchidectomie (36 %) Agoniste LHRH (64 %) BAT avec FLT (39 %) ou BCL (39 %)	n.d.	Nilutamide	Initiale : 64 % ≥ 3 mois : 29 %	n.d.

↓ : réduction; ACM : acétate de chlormadinone; APS : antigène prostatique spécifique; BAT : blocage androgénique total; BCL : bicalutamide; FLT : flutamide; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; NLT : nilutamide.  
 1. Aucune différence n'a été observée entre les patients traités avec les différents androgènes.

Suzuki et coll. et Okegawa et coll. ont identifié des facteurs prédictifs indépendants de survie spécifique au cancer avec l'administration d'un antiandrogène alternatif en deuxième intention de traitement. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Facteurs prédictifs indépendants de la survie spécifique au cancer<sup>1</sup> avec l'administration d'un antiandrogène alternatif**

Variable	Étude	Hazard ratio	IC 95 %	Valeur p
Réponse au retrait de l'antiandrogène de première intention (toutes vs aucune)	Suzuki et coll. 2008 [759]	0,286	0,130-0,627	0,0018
	Okegawa et coll. 2010 [761]	0,298	0,147-0,545	0,0047
Réponse au traitement de première intention (complète vs partielle)	Suzuki et coll. 2008 [759]	0,348	0,190-0,637	0,0006
	Okegawa et coll. 2010 [761]	0,203	0,138-0,411	< 0,0001
Réponse à la deuxième intention de traitement avec un antiandrogène alternatif	Suzuki et coll. 2008 [759] (toutes vs aucune)	0,278	0,150-0,517	< 0,0001
	Okegawa et coll. 2010 [761] (toutes vs partielle ou aucune réponse)	0,211	0,122-0,309	< 0,0001
Score de Gleason (7 ou moins vs 8 ou plus)	Suzuki et coll. 2008 [759]	0,461	0,244-0,870	0,0169
	Okegawa et coll. 2010 [761]	0,405	0,216-0,659	0,0337

IC : intervalle de confiance.

1. La survie spécifique au cancer a été calculée à partir du moment de la progression suivant le traitement de première intention.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'un antiandrogène alternatif a une certaine efficacité pour réduire le niveau de l'APS. L'utilisation d'un tel traitement serait moins efficace en ce qui a trait à la survie spécifique au cancer pour les patients atteints d'une maladie dont le score de Gleason  $\geq$  8.

Le NCCN indique que, chez les patients présentant un CPRC peu ou pas symptomatique et n'ayant jamais reçu le docetaxel, une thérapie hormonale secondaire comprenant l'addition d'un antiandrogène ou l'utilisation d'un antiandrogène alternatif peut être considérée [1]. L'EAU et le CUA-CUOG

indiquent que, chez les patients dont la maladie a progressé sous blocage androgénique total, l'antiandrogène devrait d'abord être retiré [252, 765]. Le CUA-CUOG indique aussi que des thérapies hormonales secondaires (mis à part l'abiratérone et l'enzalutamide) peuvent être tentées chez les patients dont la maladie est non métastatique [765].

**Traitement de première intention d'un CPRC métastatique (aucune chimiothérapie antérieure)**

Bien que certaines études aient remis en question l'utilité de poursuivre la privation androgénique chez des patients présentant une maladie résistante à la castration, d'autres l'ont associée à un léger avantage de survie [766-768]. De plus, les études pivots évaluant l'efficacité des traitements pour les patients atteints d'un CPRC métastatique exigeaient une privation androgénique continue [749-751]. Par conséquent, le CUA-CUOG, l'EAU, l'ASCO, le CCO et le NCCN recommandent que la privation androgénique soit maintenue chez les patients atteints d'un CPRC, quelles que soient les thérapies additionnelles [1, 252, 765, 769].

**Traitement d'un CPRC métastatique asymptomatique ou peu symptomatique**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique asymptomatique ou peu symptomatique, un traitement avec l'acétate d'abiratérone ou l'enzalutamide est recommandé. Toutefois, l'enzalutamide n'est pas remboursé au Québec. Chez ces mêmes patients, le traitement avec le sipuleucel-T peut être envisagé. Toutefois, le sipuleucel-T n'est pas remboursé au Québec. Un traitement avec le docetaxel peut aussi être envisagé chez les patients présentant des signes de progression rapide de la maladie.

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes qui cible spécifiquement le complexe enzymatique de la lyase CYP17 exprimée

dans les testicules, les glandes surrénales et les cellules cancéreuses de la prostate; l'enzalutamide est un antagoniste des récepteurs des androgènes; le sipuleucel-T est un vaccin thérapeutique contre le cancer consistant en une autogreffe de cellules mononucléées du sang périphérique, comprenant les cellules présentatrices d'antigènes activées *ex vivo* par une protéine recombinante de la phosphatase acide prostatique en fusion avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CFS, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); et le docetaxel est une taxane qui stabilise les microtubules et interfère avec la division cellulaire [770]. Les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de ces molécules sont présentés dans le tableau suivant. Aucune étude randomisée n'a comparé ces options de traitement entre elles. Quelques auteurs ont traité de la séquence de traitement chez des patients atteints d'un CPRC métastatique, sans toutefois déterminer une séquence optimale [771-773].

### Études de phase III des options de traitement pour des patients atteints d'un CPRC métastatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression de l'APS <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>	Qualité de vie <sup>1</sup>
Enzalutamide PREVAIL Beer et coll. 2014 [749] (double insu)	1 717	Adénocarcinome Antiandrogène autorisé mais non requis Peu ou pas symptomatique ECOG ≤ 1 (ECOG 0 : 70 %) Maladie viscérale : 12 %	Enzalutamide Placebo Enzalutamide vs placebo	32,4 mois 30,2 mois HR = 0,71 (IC 95 % : 0,60- 0,84), p < 0,001	11,2 mois vs 2,8 mois HR = 0,17 (IC 95 % : 0,15-0,20), p < 0,001 Progression radio. : HR = 0,19 (IC 95 % : 0,15-0,23), p < 0,001	Grade ≥ 3 : 43 % vs 37 % Fatigue : 36 % vs 26 % Douleur dos : 27 % vs 22 % Arthralgie : 20 % vs 16 %	Temps avant une Cx HR = 0,35 (IC 95 % : 0,30- 0,40), p < 0,001 Temps avant un évén. squel. : HR = 0,72 (IC 95 % : 0,61-0,84), p < 0,001
Radium 223 ALSYMPCA Sartor et coll. 2014 [774] Nilsson et coll. 2014 [775] Parker et coll. 2013 [776] (double insu)	921	≥ 2 métas. osseuses symptomatiques métas. viscérales exclues ECOG 0 ou 1 : 87 % > 20 métas. oss. : 31 % Bisphosphonates : 40 % Docetaxel antérieur : 57 %	Radium 223 Placebo Radium 223 vs placebo	14,9 mois 11,3 mois HR = 0,70 (IC 95 % : 0,58- 0,83); p < 0,001 Sans docetaxel ant. : HR = 0,74 (IC 95 % : 0,56- 0,99)	3,6 mois <sup>6</sup> 3,4 mois <sup>6</sup> HR = 0,64 (IC 95 % : 0,54-0,77) p < 0,001 Progression PAL : 4 mois contre 3,8 mois (HR = 0,17 [IC 95 % : 0,13-0,22], p < 0,001)	Grade 3-4 : 56 % vs 62 % Anémie : 31 % vs 31 % Thrombocytopenie : 12 % vs 6 % Douleur osseuse : 50 % vs 62 %	Taux de réponse <sup>2</sup> : 25 % contre 16 % (p = 0,02) Temps médian avant évén. squel. : 15,6 mois vs 9,8 mois (HR = 0,66 [IC 95 % : 0,52-0,83], p = 0,00037) ↓ douleur os (sem. 24) : OR = 2,18 (IC 95 % : 1,17- 4,06), p = 0,014

**Études de phase III des options de traitement pour des patients atteints d'un CPRC métastatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure (suite)**

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression de l'APS <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>	Qualité de vie <sup>1</sup>
Abiratérone COU-AA-302 Rathkopf et coll. 2014 [777] Ryan et coll. 2013 [750] (double insu)	1 088	Adénocarcinome, Peu ou pas symptomatique ECOG ≤ 1 Métas. oss. seules : 50 % Métas. viscérales exclues	Abiratérone plus prednisone	35,3 mois	11,1 mois vs 5,6 mois HR = 0,50 (IC 95 % : 0,43-0,58), p < 0,0001  Progression radio. : 16,5 mois vs 8,2 mois HR = 0,52 (IC 95 % : 0,45-0,61) p < 0,0001	Grade 3 ou 4 : 49 % contre 44 % Fatigue : 40 % vs 35 % Douleur dos : 33 % vs 33 % Arthralgie : 29 % vs 24 % dème péri. : 26 % vs 21 %	Temps avant détérioration de ECOG : HR = 0,82 (IC 95 % : 0,71-0,94), p = 0,005 Temps avant une Cx : HR = 0,58 (IC 95 % : 0,49- 0,69), p < 0,001 Temps avant ↑ de douleur : HR = 0,82 (IC 95 % : 0,67- 1,00), p < 0,05
			Placebo plus prednisone	30,1 mois			
			Abiratérone vs placebo	HR = 0,79 (IC 95 % : 0,66- 0,95) p = 0,0151			
Docetaxel TAX327 Berthold et coll. 2008 [778] Tannock et coll. 2004 [751] (devis ouvert)	1 006	Adénocarcinome, Karnofsky ≤ 70 (13 %)	Mitoxantrone	16,3 mois	n.d.	Neutropénie (G3-4) : 22 % Fatigue : 35 % FEVG altérée : 22 %	Taux de réponse <sup>5</sup> : 13 %
			Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> au 3 semaines)	19,2 mois HR = 0,79 (IC 95 % : 0,67- 0,93), p = 0,004	Neutropénie (G3-4) : 32 % Fatigue : 53 % FEVG altérée : 10 % <sup>4</sup>	Taux de réponse <sup>5</sup> : 22 % (p = 0,009)	
			Docetaxel (30 mg/m <sup>2</sup> par semaine)	17,8 mois HR = 0,87 (IC 95 % : 0,74- 1,02), p = 0,086	Neutropénie (G3-4) : 2 % Fatigue : 49 % FEVG altérée : 8 % <sup>4</sup>	Taux de réponse <sup>5</sup> : 23 % (p = 0,005)	

**Études de phase III des options de traitement pour des patients atteints d'un CPRC métastatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure (suite)**

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression de l'APS <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>1</sup>	Qualité de vie <sup>1</sup>
Sipuleucel-T Kantoff et coll. 2010 [779] (double insu)	512	ECOG 0 (81 %) Score de Gleason ≤ 7 (75 %) Docetaxel antérieur (14 %)	Sipuleucel-T Placebo Sipuleucel-T vs placebo	25,8 mois 21,7 mois <b>HR = 0,78</b> <b>[IC 95 % : 0,61-0,98], p = 0,03</b>	Progression radio. médiante : 3,7 mois vs 3,6 mois; HR = 0,95 (IC 95 % : 0,77-1,17), p = 0,63	Frissons : 54 % vs 21 % Pyrexie : 29 % vs 14 % Maux de tête : 16 % vs 5 % Myalgie : 10 % vs 5 %	Temps médian avant un Tx avec docetaxel : 12,3 mois vs 13,9 mois

↓ : réduction; ↑ : progression; ant. : antérieur; APS : antigène prostatique spécifique; éven. : événement; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HR : hazard ratio; métas. : métastase; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; oss. : osseuse; PA : privation androgénique; PAL : phosphatase alcaline; péri. : périphérique; radio. : radiologique; squelet. : squelettique; Tx : traitement.

- Traitement à l'étude contre traitement témoin (placebo ou mitoxantrone pour l'étude TAX327).
- Une réponse de la qualité de vie a été définie comme une amélioration de 10 points du score global du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P).
- $p \leq 0,05$  pour la comparaison avec le mitoxantrone.
- $p \leq 0,0015$  pour la comparaison avec le mitoxantrone.
- Une réponse de la qualité de vie a été définie comme une amélioration de 16 points du score global du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

L'acétate d'abiratéron est remboursé par la RAMQ pour une période de 4 mois après laquelle le médecin doit fournir une preuve de l'absence de progression de la maladie. Selon le devis de l'étude PREVAIL, l'enzalutamide a été administré jusqu'à une progression de la maladie confirmée par radiologie et le début d'une chimiothérapie ou d'un médicament expérimental [749].

Bash et coll. ont publié les résultats relatifs à la douleur et à la qualité de vie de l'étude COU-AA-302 rapportés par les patients [780]. Après un suivi médian de 22,2 mois, le délai médian avant la progression de la douleur et avant que la douleur n'interfère avec les activités quotidiennes a été supérieur chez les patients traités avec l'acétate d'abiratéron comparativement à ceux traités avec le placebo (26,7 mois contre 14,9 mois, HR = 0,82 [IC 95 % :

0,67-1,00],  $p = 0,0490$ ; 10,3 mois contre 7,4 mois,  $HR = 0,79$  [IC 95 % : 0,67-0,93],  $p = 0,005$ ). Le délai médian avant la détérioration de la qualité de vie compte tenu de l'état de santé a été significativement supérieur pour les patients traités avec l'acétate d'abiratéron comparativement aux patients traités avec le placebo (12,7 mois contre 8,3 mois,  $HR = 0,78$  [IC 95 % : 0,66-0,92],  $p = 0,003$ ).

Azad et coll. ont publié les résultats d'une étude rétrospective évaluant l'efficacité d'un traitement avec l'acétate d'abiratéron chez des patients présentant un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1 comparativement à  $\geq 2$  ( $n = 519$ ) [781]. Il est à noter que le temps médian entre le début de la privation androgénique et le traitement avec l'abiratéron ainsi que les niveaux sériques de lactate déshydrogénase, de phosphatase alcaline et d'albumine différaient de manière significative entre les deux groupes. Plus de patients avaient une maladie viscérale dans le groupe avec un statut de performance de l'ECOG  $\geq 2$ ; la différence n'était toutefois pas statistiquement significative. La proportion des patients ayant reçu le docetaxel antérieurement était équivalente dans les deux groupes. Le taux de réponse de l'APS, le temps médian avant la progression de l'APS et la survie globale ont été significativement supérieurs chez les patients présentant un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1 comparativement aux patients présentant un statut de performance de l'ECOG  $\geq 2$  (taux de réponse de l'APS : 45 % contre 32 %,  $p = 0,003$ ; temps médian avant la progression de l'APS : 5,2 mois contre 4,1 mois,  $p = 0,023$ ; survie globale médiane : 20,0 mois contre 9,1 mois,  $p < 0,001$ ). Il est à noter

que la prévalence de maladie viscérale était supérieure dans le groupe ECOG  $\geq 2$ , une différence à la limite du seuil de signification (13 % contre 19 %,  $p = 0,06$ ). Une analyse multivariée a montré que le statut de performance de l'ECOG était un facteur prédictif significatif de la survie globale après un traitement avec l'acétate d'abiratéron ( $p < 0,001$ ). Ces résultats suggèrent qu'un **traitement précoce avec l'acétate d'abiratéron, avant la détérioration du statut de performance de l'ECOG, pourrait être bénéfique.**

L'EAU indique qu'aucune recommandation claire ne peut être faite concernant le traitement le plus efficace des patients atteints d'un CPRC métastatique [252]. Les lignes directrices du CUA-CUOG 2013 indiquent que l'acétate d'abiratéron est recommandé chez les patients atteints d'un CPRC métastatique asymptomatique [765]. Le docetaxel peut également être donné à ces patients. Toutefois, le moment du traitement avec le docetaxel devrait être discuté avec le patient; la thérapie devrait être individualisée et basée sur le statut clinique du patient et ses préférences [765].

### **Suivi de la réponse**

Aucune étude n'a directement évalué l'utilisation de la surveillance des niveaux d'APS seule comparativement à une combinaison avec des imageries de routine pour le suivi de la réponse des patients traités avec l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron. Selon les études de phase III qui ont évalué l'efficacité de ces médicaments, la progression visible à la radiologie a généralement corrélé avec la progression de l'APS [749, 750, 782].

Cependant, dans l'étude COU-AA-301, la progression médiane observée à la radiologie a été recensée avant la progression de l'APS médiane (5,6 mois contre 8,5 mois) [783]. Les études TAX327, COU-AA-302, PREVAIL, COU-AA-301 et AFFIRM ont toutes utilisé les niveaux d'APS ainsi que l'imagerie (y compris la scintigraphie osseuse) pour faire le suivi de la réponse.

Le CUA-CUOG et le NCCN indiquent de ne pas utiliser uniquement l'augmentation des niveaux de l'APS comme critère de progression de la maladie. L'évaluation de la réponse devrait inclure des critères cliniques et radiologiques [1, 765]. Les résultats de l'assemblée de l'European Consensus Panel tenue en France en 2013 indiquent que des images devraient être prises trois mois après le début d'un traitement avec l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide afin de détecter rapidement une résistance primaire [784].

#### **Traitement d'un CPRC métastatique symptomatique ou avec métastases viscérales**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui sont symptomatiques ou qui présentent des métastases viscérales, le docetaxel est recommandé. Pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au docetaxel, l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide sont des options raisonnables. Chez les patients présentant des métastases osseuses symptomatiques sans métastases viscérales, le radium 223 est aussi une option indiquée.

Dans l'étude TAX327, 45 % des patients éprouvaient de la douleur au début du traitement [751]. La survie globale médiane des patients éprouvant de

la douleur a été inférieure à celle des patients qui n'en éprouvaient pas (14,2 mois contre 21,3 mois; douleur : HR = 0,85, sans douleur : HR = 0,73 [docetaxel contre mitoxantrone], valeurs p non disponibles) [778]. Pour les études COU-AA-302 et PREVAIL, les critères d'admissibilité des patients incluaient une maladie asymptomatique ou peu symptomatique [749, 750]. Dans l'étude PREVAIL, 31 % des patients avaient un score de douleur entre 2 et 3 selon le *Brief Pain Inventory Short Form* [749]. Les patients requérant l'usage de bisphosphonates ou du dénosumab (27 %) au début du traitement ont eu une survie sans progression de la maladie, observée à la radiologie, favorable suivant le traitement avec l'enzalutamide (bisphosphonates ou dénosumab : HR = 0,27 [IC 95 % : 0,18-0,41] (enzalutamide contre placebo); sans bisphosphonates ou dénosumab : HR = 0,16 [IC 95 % : 0,12-0,21]). Dans l'étude COU-AA-302, 32 % des patients avaient un score de douleur entre 2 et 3 selon le *Brief Pain Inventory Short Form* [750]. Aucune analyse de sous-groupes en ce qui a trait à la présence de douleur n'a été rapportée.

Une analyse de sous-groupes planifiée de l'étude COU-AA-302 a révélé qu'uniquement les patients atteints d'une maladie métastatique se limitant aux os (44 %) ont eu un bénéfice de survie globale significatif suivant un traitement avec l'acétate d'abiratéronne comparativement aux patients ayant aussi une atteinte ganglionnaire ou des tissus mous (56 %) (os seulement : 35,3 mois contre 31 mois, HR = 0,70 [IC 95 % : 0,51-0,95]; pas os seulement : 30,2 mois contre 30 mois, HR = 0,86 [IC 95 % : 0,68-1,10] contre placebo) [750, 777]. Suivant un traitement avec le docetaxel (COU-AA-301), une analyse de



sous-groupe planifiée a démontré que les patients atteints d'une maladie viscérale ont eu une survie globale supérieure, à la limite de la significativité, avec un traitement subséquent à l'acétate d'abiratéron (12,9 mois contre 8,3 mois, HR = 0,79 [IC 95 % : 0,59-1,05] contre placebo) [785]. Dans l'étude PREVAIL, une analyse de sous-groupes planifiée a démontré qu'uniquement les patients présentant une maladie non viscérale ont eu une augmentation significative de leur survie globale suivant un traitement avec l'enzalutamide comparativement aux patients présentant une maladie viscérale (12 %) (HR = 0,69 [IC 95 % : 0,57-0,83]; HR = 0,82 [IC 95 % : 0,55-1,23]) [749]. Suivant un traitement avec le docetaxel (AFFIRM), une analyse de sous-groupe (aucune mention de planification) suggère que le gain de survie globale pour les patients atteints d'une maladie viscérale traités avec l'enzalutamide a été à la limite de la significativité (13,4 mois contre 9,5 mois, HR = 0,78 [IC 95 % : 0,56-1,09] contre placebo) [782]. Une analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude TAX 327 suggère que des patients traités avec le docetaxel ayant une maladie viscérale (22 %) sont décédés en moyenne six mois plus tôt que des patients sans maladie viscérale (maladie viscérale : HR = 0,87 (docetaxel aux trois semaines contre mitoxantrone), valeur p non disponible) [778].

L'EAU indique qu'aucune recommandation claire ne peut être faite concernant le traitement le plus efficace pour les patients atteints d'un CPRC métastatique [252]. Le CUA-CUOG recommande le docetaxel chez les patients atteints d'un CPRC métastatique symptomatique et il indique que l'acétate d'abiratéron peut être considéré chez les patients qui ne peuvent ou qui refusent de recevoir le docetaxel [765]. Le NCCN indique

que la chimiothérapie systémique devrait être réservée aux hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, en particulier ceux présentant une maladie symptomatique [1]. Bien que l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide n'aient pas été étudiés dans cette indication, l'efficacité de ces deux thérapies a été démontrée chez des patients symptomatiques suivant une chimiothérapie à base de docetaxel et ce sont des options raisonnables pour les patients qui ne sont pas candidats à recevoir le docetaxel. Le NCCN indique aussi que le docetaxel peut être considéré chez les patients présentant des signes de progression rapide de la maladie ou des métastases hépatiques malgré l'absence de symptômes [1]. Les résultats du European Consensus Panel tenu en France en 2013 indiquent que, même si le score de Gleason, la présence de métastases viscérales, un temps de doublement de l'APS élevé, le niveau de testostérone, l'anémie, un niveau de lactate déshydrogénase élevé, le degré de douleur osseuse et une détérioration du statut de performance peuvent influencer sur la résistance primaire à un médicament ciblant les récepteurs d'androgènes, aucun de ces facteurs n'est suffisant en soi pour choisir une chimiothérapie plutôt que l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide comme traitement de première intention [784]. Selon l'European Consensus Panel, chez les patients présentant un risque *bien défini* de résistance primaire à un médicament ciblant les récepteurs d'androgènes, le traitement de premier choix devrait être une taxane (docetaxel) [784].

**Traitement d'un CPRC métastatique présentant des caractéristiques « anaplasiques » associées à un carcinome à petites cellules**

Les experts du Québec consultés utilisent généralement le docetaxel chez les patients atteints d'un CPRC métastatique avec une histologie plus agressive. Bien que peu de données soutiennent cette pratique, une chimiothérapie à base de sels de platine est aussi une option chez les patients atteints d'un CPRC métastatique présentant des caractéristiques « anaplasiques » associées à un carcinome à petites cellules.

Le carcinome à petites cellules de la prostate est une maladie distincte de l'adénocarcinome de la prostate conventionnel : c'est une maladie locale très étendue, une maladie viscérale, caractérisée par un niveau d'APS faible malgré une maladie métastatique avancée, une réponse habituellement faible à une privation androgénique et un pronostic sombre [786, 787]. Par contre, un adénocarcinome avec une différenciation neuroendocrine ne semble généralement pas avoir un pronostic significativement différent d'un adénocarcinome conventionnel [786, 788-791]. Très peu d'études ont évalué l'efficacité de traitements en relation avec la présence de caractéristiques « anaplasiques » associées à un carcinome à petites cellules. Krijnen et coll. ont évalué rétrospectivement la présence de cellules neuroendocrines dans des spécimens issus de la résection de cancers de la prostate (n = 72, T1b : 17 %, T2 : 4 %, T3 : 50 %, T4 : 29 %, 60 % avaient des métastases ganglionnaires ou hématogènes) [788]. Une analyse multivariée a démontré que la présence de différenciation neuroendocrine

était significativement associée à une survie sans progression inférieure dans le cas d'une privation androgénique, et ce, même en considérant uniquement les patients ayant des métastases ( $p = 0,022$ ; métastatiques :  $n = 43$ ,  $p = 0,010$ ). Aucune des études de phase III ayant démontré un avantage de survie chez les patients atteints d'un CPRC métastatique n'a évalué l'efficacité d'un traitement chez cette population de patients.

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate présentant une différenciation neuroendocrine focale, une étude de phase II évaluant l'efficacité de la chimiothérapie à base de sels de platine (traitement généralement utilisé pour le traitement des carcinomes à petites cellules) n'a pas démontré un ratio risque-bénéfice favorable alors qu'une autre démontrait un bénéfice [792, 793]. Toutefois, dans l'étude de Fléchon et coll. évaluant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison carboplatine et étoposide, 68 % des patients avaient déjà reçu au moins une chimiothérapie antérieure et 31 % des patients en avaient reçu deux, ce qui peut expliquer l'absence de bénéfice chez ces patients ( $n = 56$ ) [792].

Par ailleurs, Aparicio et coll. ont défini sept caractéristiques cliniques « anaplasiques » associées à un carcinome à petites cellules (tableau suivant) [793]. Les auteurs ont publié les résultats d'une étude de phase II évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne avec le carboplatine et le docetaxel (CD) ( $n = 113$ ) et, suivant une progression de la maladie, une chimiothérapie avec l'étoposide et le cisplatine (EP) ( $n = 74$ ) chez des patients atteints d'un CPRC métastatique présentant au moins une de ces

caractéristiques « anaplasiques » prédéfinies. Suivant une chimiothérapie avec CD, la survie sans progression médiane a été de 5,1 mois. Après un suivi médian de 3 mois à la suite de la chimiothérapie avec EP, la maladie de 97 % des patients avait progressé. La survie globale médiane a été de 16 mois. Les effets indésirables de grade 4 les plus fréquents ont été la thrombose

(2 %) et la thrombocytopenie (1 %) et les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été l'infection (7 %) et la neutropénie fébrile (3 %). En analyse univariée, le nombre de critères qu'un patient présentait a été significativement associé à une survie globale inférieure (HR = 1,41, p = 0,003).

Caractéristiques cliniques des carcinomes « anaplasiques »	Analyse univariée	
	Survie globale	Survie sans progression
C1. Preuve histologique de carcinome à petites cellules	HR = 1,564, p = 0,060	HR = 1,354, p = 0,919
C2. Métastases exclusivement viscérales	HR = 1,088, p = 0,755	HR = 1,096, p = 0,730
C3. Métastases osseuses lytiques prédominantes selon la radiologie	HR = 1,230, p = 0,479	HR = 1,362, p = 0,271
C4. Lymphadénopathie « bulky » ou tumeur de haut grade « bulky »	HR = 1,682, p = 0,017	HR = 1,677, p = 0,010
C5. Niveau d'APS bas en présence de métastases osseuses de haut volume	HR = 1,013, p = 0,960	HR = 0,710, p = 0,163
C6. Présence de marqueurs neuroendocriniens à l'histologie ou dans le sérum en plus d'un des critères suivants s'il n'est pas expliqué par une autre cause : <ul style="list-style-type: none"> <li>• un niveau de LDH élevé</li> <li>• une hypercalcémie maligne</li> <li>• un niveau élevé de l'antigène carcino-embryonnaire</li> </ul>	HR = 2,150, p = 0,007	HR = 1,126, p = 0,651
C7. Intervalle court avant une progression indépendante des androgènes suivant une privation androgénique	HR = 0,796, p = 0,281	HR = 0,859, p = 0,446

APS : antigène prostatique spécifique; LDH : lactate déshydrogénase  
 Tiré et adapté d'Aparicio et coll. [793].

Papandreou et coll. ont publié les résultats d'une étude de phase II démontrant que l'ajout de la doxorubicine à la combinaison étoposide et cisplatine était plus toxique et n'a pas amené de bénéfice significatif par rapport à la combinaison étoposide et cisplatine seule (n = 38) [794-796].

Le NCCN indique que les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant des caractéristiques anaplasiques pourraient bénéficier d'une chimiothérapie précoce, bien que cela n'ait pas été étudié dans une étude prospective adéquate [1].

**Études de phase III en cours évaluant l'efficacité et l'innocuité de traitements systémiques chez des patients atteints d'un CPRC métastatique (ClinicalTrials.gov, juillet 2014)**

Étude	Description	Date prévue de la collecte finale des données
NCT00024167	Comparaison d'une <b>chimiothérapie</b> avec ou sans traitement de consolidation avec le <b>strontium-89</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant des métastases osseuses	Mai 2016
NCT01308567 (FIRSTANA)	Comparaison du <b>cabazitaxel</b> et du <b>docetaxel</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	Janvier 2015
NCT02003924 (PROSPER)	Comparaison de l' <b>enzalutamide</b> et d'un <b>placebo</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration	Août 2015
NCT02194842 (PEACEIII)	Comparaison de l' <b>enzalutamide seule</b> et de la combinaison de l' <b>enzalutamide et du radium 223</b> chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant des métastases osseuses qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques	Octobre 2018
NCT02043678 (ERA 223)	Comparaison de l' <b>acétate d'abiratérone seul</b> et de la <b>combinaison du radium 223 et de l'acétate d'abiratérone</b> dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant des métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie	Juillet 2017
NCT01949337	Comparaison de l' <b>enzalutamide seule</b> et de la <b>combinaison de l'enzalutamide, l'acétate d'abiratérone et la prednisone</b> dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	Décembre 2019

### **Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel)**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel, l'acétate d'abiratéronne ou l'enzalutamide sont recommandés. Il n'y a pas de consensus parmi les experts du Québec consultés concernant le traitement à préconiser chez ces patients. Selon ces mêmes experts, chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel et qui présentent un faible niveau d'APS suggérant une maladie agressive, le cabazitaxel pourrait être considéré. Toutefois, le cabazitaxel n'est pas remboursé au Québec dans cette indication. Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel et présentant uniquement des métastases osseuses symptomatiques sans métastases viscérales, le radium 223 est une option indiquée. Les résultats principaux d'efficacité et d'innocuité en appui à ces options sont présentés dans le tableau suivant.

### Études de phase III des options de traitement pour les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>2</sup>	Qualité de vie <sup>2</sup>
TROPIC de Bono et coll. 2010 [797] (devis ouvert)	755	ECOG 0 ou 1 : 92 % Métastases osseuses : 84 % Métas. viscérales : 25 % > 1 Tx de chimiothérapie : 30 % Progression pendant le Tx avec DOC : 29 %	Cabazitaxel plus prednisone	15,1 mois	2,8 mois	Neutropénie (G ≥ 3) : 82 % vs 58 % Diarrhée : 6 % vs < 1 % Neutropénie fébrile : 8 % vs 1 %	n.d.
			Mitoxantrone plus prednisone	12,7 mois	1,4 mois		
			Cabazitaxel vs mitoxantrone	HR = 0,70 (IC 95 % : 0,59-0,83), p < 0,0001 Métas. viscérales : HR = 0,884 (IC 95 % : 0,642-1,216) <sup>3</sup>	HR = 0,74 (IC 95 % : 0,64-0,86), p < 0,0001		
COU-AA-301 Fizazi et coll. 2012 [785] Logothetis et coll. 2012 [798] de Bono et coll. 2011 [783] (double insu)	1195	ECOG 0 ou 1 : 90 % Métas. osseuses : 90 % Métas. viscérales : 30 % > 1 Tx de chimiothérapie : 30 % Arrêt de DOC en raison d'une progression : 46 % ≤ 3 mois entre DOC et abiratéronne : 29 %	Abiratéronne plus prednisone	15,8 mois	8,5 mois	Fatigue (G 3-4) : 9 % vs 10 % Anémie (G 3-4) : 8 % vs 8 % Douleur au dos (G 3-4) : 7 % vs 10 % Œdème : 33 % vs 24 % Dysfonction hépatique : 11 % vs 9 % Hypokaliémie : 18 % vs 9 % Évén. cardiaques : 16 % vs 12 %	↓ intensité douleur : 45,0 % vs 28,8 % p = 0,0005 Temps médian avant évén. squel. : 25,0 mois vs 20,3 mois HR = 0,615 (IC 95 % : 0,478-0,791), p = 0,0001
			Placebo plus prednisone	11,2 mois	6,6 mois		
			Abiratéronne vs placebo	HR = 0,74 (IC 95 % : 0,64-0,86) p < 0,0001 Métas. viscérales : HR = 0,79 (IC 95 % : 0,59-1,05) Non viscérales : HR = 0,69 (IC 95 % : 0,58-0,82)	HR = 0,63 (IC 95 % : 0,52-0,78) p < 0,0001 Progression radio. : 5,6 mois vs 3,6 mois HR = 0,66 (IC 95 % : 0,58-0,76) p < 0,0001		

**Études de phase III des options de traitement pour les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (suite)**

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>2</sup>	Qualité de vie <sup>2</sup>
AFFIRM Fizazi et coll. 2014 [799] Scher et coll. 2012 [782] (double insu)	1199	ECOG 0 ou 1 : 91 % Métas. os. : ≤ 20 (62 %) et > 20 (38 %) Métas. viscérales : 23 % > 1 Tx de chimiothérapie : 27 %	Enzalutamide	18,4 mois	8,3 mois	Grade ≥ 3 : 45 % vs 53 % Fatigue : 34 % vs 29 % Diarrhée : 21 % vs 18 % Hypertension : 7 % vs 3 % Évén. cardiaques : 6 % vs 8 % Dysfonction hépatique : 1 % vs 2 %	Temps médian avant évén. squel. : 16,7 mois vs 13,3 mois, HR = 0,69 (IC 95 % : 0,57-0,84), p = 0,0001 Temps avant détérioration de ECOG : 9,0 mois vs 3,7 mois HR = 0,45 (IC 95 % : 0,37-0,55), p < 0,0001 Taux de réponse <sup>4</sup> : 43 % vs 18 % (p < 0,001)
			Placebo	13,6 mois	3,0 mois		
			Enzalutamide vs placebo	HR = 0,63 (IC 95 % : 0,53-0,75) p < 0,001 Métas. viscérales : HR = 0,78 (IC 95 % : 0,56-1,09) Non viscérales : HR = 0,56 (0,46-0,69)	HR = 0,25 (IC 95 % : 0,20-0,30) p < 0,001  Progress. radio. : 8,3 mois vs 2,9 mois HR = 0,40 (IC 95 % : 0,35-0,47) p < 0,001		



**Études de phase III des options de traitement pour les patients atteints d'un CPRC métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (suite)**

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Survie sans progression <sup>1</sup>	Effets indésirables <sup>2</sup>	Qualité de vie <sup>2</sup>
ALSYMPCA Parker et coll. 2013 [776]	921	ECOG 0 ou 1 : 87 % Bisphosphonates : 40 %	Radium 223	14,9 mois	3,6 mois	Grade 3-4 : 56 % contre 62 % Anémie : 31 % contre 31 % Thrombocytopenie : 12 % contre 6 % Douleur osseuse : 50 % contre 62 %	Temps médian avant évén. sequel. : 15,6 mois vs 9,8 mois (HR = 0,66 [IC 95 % : 0,52-0,83], p = 0,00037)
			Placebo	11,3 mois	3,4 mois		
Sartor et coll. 2014 [774] (double insu)		Docetaxel antérieur : 57 % Sans métas. viscérales	Radium 223 vs placebo	HR = 0,70 (IC 95 % : 0,58-0,83), p < 0,001	HR = 0,64 (IC 95 % : 0,54-0,77) p < 0,001		Taux de réponse <sup>4</sup> : 25 % contre 16 % (p = 0,02)
			Docetaxel antérieur :	HR = 0,71 (IC 95 % : 0,56-0,89)	Progress. PAL: 7,4 mois contre 3,8 mois HR = 0,17 (IC 95 % : 0,13-0,22), p < 0,001		

APS : antigène prostatique spécifique; n : nombre de patients; DOC : docetaxel; Évén. : événements; G3 : effet indésirable de grade 3; G3-4 : effet indésirable de grade 3 ou 4; HR : hazard ratio; Métas : métastases; n.d. : non disponible; PAL : phosphatase alcaline; progress. : progression; radio. : radiologique; Tx : traitement.

1. La progression était définie comme une progression de l'APS, une progression observée à la radiologie ou une progression symptomatique pour l'étude TROPIC alors que, pour les études COU-AA-301, AFFIRM et ALSYMPCA, la progression était définie comme une progression de l'APS seulement.
2. Traitement à l'étude vs placebo (ou mitoxantrone dans le cas de l'étude TROPIC).
3. Résultat d'une analyse post hoc présentée sous la forme d'abrégé à la conférence de l'ESMO 2012.
4. Une réponse de la qualité de vie a été définie comme une amélioration de 10 points du score global du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

L'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide sont remboursés par la RAMQ pour une période de 4 mois à la suite de laquelle le médecin doit fournir une preuve de l'absence de progression de la maladie ([Liste des médicaments couverts par la RAMQ](#)). Pour l'étude COU-AA-301, l'acétate d'abiratéron a été administré jusqu'à la progression de la maladie, sur la base du

niveau d'APS, des tests d'imagerie et des signes cliniques [783]. Dans le cas de l'étude AFFIRM, les chercheurs étaient encouragés à continuer le traitement avec l'enzalutamide jusqu'à la confirmation par radiologie d'une progression de la maladie qui nécessitait d'entreprendre une nouvelle thérapie systémique antinéoplasique [782].

Une analyse de sous-groupes planifiée de l'étude COU-AA-301 a démontré que les patients ayant cessé le traitement avec le docetaxel en raison d'une progression de leur maladie (n = 544) puis qui ont été traités avec l'acétate d'abiratéron ont aussi eu une survie globale supérieure par rapport à ceux qui ont pris le placebo (médiane : 14,2 mois (abiratéron) contre 10,5 mois (placebo); HR = 0,77 [IC 95 % : 0,62-0,97], p = 0,0222) [785]. Par ailleurs, Mukherji et coll. ont présenté au *Genitourinary Cancers Symposium 2012*, sous la forme d'abrégié, les résultats d'une analyse rétrospective qui a évalué l'efficacité d'un traitement avec l'acétate d'abiratéron à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel (n = 44) [800]. Les sept patients dont la maladie a progressé pendant le traitement avec le docetaxel n'ont pas eu de réponse d'après l'APS, ni de réponse d'après la radiologie, ni de réponse clinique suivant un traitement subséquent avec l'acétate d'abiratéron. Dans l'étude TROPIC, une analyse de sous-groupes (aucune mention de planification) a démontré que les patients dont la maladie a progressé durant (n = 219) ou moins de trois mois suivant un traitement avec le docetaxel (n = 339) ont aussi eu une survie globale supérieure avec un traitement subséquent au cabazitaxel comparativement à la mitoxantrone (progression pendant le traitement : HR = 0,65 [IC 95 % : 0,47-0,90]; progression < 3 mois suivant le traitement : HR = 0,70 [IC 95 % : 0,55-0,91]; aucune valeur p disponible) [797].

Francini et coll. ont publié les résultats d'une étude rétrospective qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'abiratéron chez des patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de chimiothérapie comprenant le docetaxel,

l'épirubicine, la mitoxantrone, la vinorelbine et la cyclophosphamide (n = 36) [801]. Les patients avaient reçu trois lignes de chimiothérapie (58 %) ou plus de trois lignes de chimiothérapie (42 %), avaient un statut de performance de 1 ou 2 (67 %) et ils avaient en majorité un score d'intensité de douleur de 2 selon le *McGill Melzack Pain Questionnaire* (58 %). Une réduction  $\geq 50$  % des niveaux d'APS a été répertoriée chez 61 % des patients ( $\geq 4$  semaines). Le temps médian avant une progression de l'APS a été de 7,3 mois. Soixante-neuf pour cent (69 %) des patients ont observé une diminution de la douleur ainsi que de l'utilisation d'analgésiques. Les effets indésirables de grade 3 ont été la fatigue (8 %) et la douleur au dos (3 %) alors que les effets indésirables de grade 2 les plus fréquents ont été l'anémie (8 %), la fatigue (14 %) et l'œdème (14 %).

Une étude de phase III en cours a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup> ou 25 mg/m<sup>2</sup>) administrées aux trois semaines, en combinaison avec la prednisone, chez des patients atteints d'un CPRC métastatique qui ont déjà reçu le docetaxel (NCT01308580, date prévue de la collecte finale des données : janvier 2015).

Aucune donnée ne permet de déterminer la séquence optimale pour le traitement d'un CPRC métastatique qui a progressé après une chimiothérapie. Bahl et coll. ont observé des facteurs pronostiques de survie globale  $\geq$  deux ans chez des patients de l'étude TROPIC traités avec le cabazitaxel [802]. Une analyse multivariée a démontré qu'une progression de l'APS au moment du recrutement, un traitement avec le cabazitaxel (contre

mitoxantrone) et la durée de l'hormonothérapie jusqu'au recrutement ont été des facteurs pronostiques indépendants d'une survie globale  $\geq$  deux ans (progression de l'APS : OR = 2,330,  $p = 0,0488$ ; cabazitaxel : OR = 1,849,  $p = 0,0318$ , hormonothérapie : OR = 1,134,  $p = 0,0033$ ). Buonerba et coll. ont étudié rétrospectivement des patients traités avec le cabazitaxel, et une analyse multivariée a démontré qu'un score de Gleason  $\geq 8$  était associé à une survie sans progression de la maladie supérieure comparativement à

un score de Gleason  $< 8$  ( $n = 47$ , HR = 0,36 [IC 95 % : 0,18-0,72],  $p = 0,004$ ) [803]. Cependant, aucun effet significatif n'a été observé concernant la survie globale ( $p = 0,16$ ).

À titre indicatif, le tableau suivant rassemble les résultats d'analyses de sous-groupes qui ont évalué la survie globale selon le type de progression et le niveau d'APS lors du recrutement.

**Survie globale des études COU-AA-301, AFFIRM et TROPIC selon le type de progression et le niveau d'APS lors du recrutement**

Sous-groupes		COU-AA-301 [785]	AFFIRM [782]	TROPIC [797]	
		(Acétate d'abiratéron vs placebo)	(Enzalutamide vs placebo)	(Cabazitaxel vs mitoxantrone)	
Type de progression	↑ APS seulement	HR = 0,63 (IC 95 % : 0,47-0,84)	HR = 0,62 (IC 95 % : 0,46-0,83)	↑ APS	HR = 0,65 (IC 95 % : 0,53-0,80)
	Radiologique +/- ↑ APS	HR = 0,78 (IC 95 % : 0,65-0,93)	HR = 0,64 (IC 95 % : 0,52-0,80)	≠ ↑ APS	HR = 0,88 (IC 95 % : 0,61-1,26)
Niveau APS	> médiane	HR = 0,65 (IC 95 % : 0,53-0,79)	HR = 0,62 (IC 95 % : 0,50-0,78)	n.d.	
	≤ médiane	HR = 0,79 (IC 95 % : 0,63-0,99)	HR = 0,67 (IC 95 % : 0,50-0,89)	n.d.	
<b>Analyse multivariée</b>					
Progression de l'APS seulement vs progression radiologique		HR = 0,75 (IC 95 % : 0,64-0,88) $p = 0,0005$	HR = 0,75 (IC 95 % : 0,62-0,90) $p = 0,002$	n.d.	

↑ : progression; APS : antigène prostatique spécifique; HR : hazard ratio; n.d.: non disponible.

Une estimation indirecte de l'efficacité de l'acétate d'abiratéronne et de l'enzalutamide, en supposant l'absence d'hétérogénéité entre les études AFFIRM et COU-AA-301, suggère qu'il n'y a pas de différence significative quant à la survie globale entre ces deux traitements (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,68-1,07],  $p = 0,17$ ) [804]. Cependant, la survie sans progression de l'APS et la survie sans progression observable par radiologie ont été favorables pour l'enzalutamide par rapport à l'acétate d'abiratéronne (survie sans progression de l'APS : HR = 0,40 [IC 95 % : 0,30-0,53],  $p < 0,001$ ; survie sans progression observable par radiologie : HR = 0,61 [IC 95 % : 0,50-0,74],  $p < 0,001$ ). En supposant une hétérogénéité de  $I^2 = 75\%$ , la survie sans progression de l'APS et la survie sans progression observable par radiologie ont également été significativement en faveur de l'enzalutamide (survie sans progression de l'APS : HR = 0,40 [IC 95 % : 0,22-0,70]; survie sans progression observable par radiologie : HR = 0,61 [IC 95 % : 0,41-0,90]; valeurs  $p$  non disponibles). Aucune différence significative n'a été observée entre l'acétate d'abiratéronne et l'enzalutamide relativement à la fatigue ou à la diarrhée; cependant, un plus grand nombre de problèmes cardiaques ont été observés avec l'acétate d'abiratéronne. Les effets indésirables spécifiques à l'acétate d'abiratéronne incluent l'œdème, les dysfonctions hépatiques et l'hypokaliémie. Chez les patients traités avec l'enzalutamide, 5 patients sur 800 ont souffert de convulsions.

L'EAU indique qu'aucune donnée publiée ne permet de déterminer le meilleur choix de traitement entre l'enzalutamide, l'acétate d'abiratéronne ou le cabazitaxel chez les patients atteints d'un CPRC métastatique après une chimiothérapie avec le docetaxel [252]. Le cabazitaxel, l'acétate d'abiratéronne et l'enzalutamide sont efficaces chez ces patients [252], et le CUA-CUOG les recommande pour leur traitement [765].

***Traitement d'un CPRC métastatique ayant progressé après une rémission suivant une chimiothérapie à base de docetaxel***

**Chez les patients en bon état de santé général qui ont obtenu une rémission après une chimiothérapie à base de docetaxel et chez qui les effets indésirables ont été acceptables, le retraitement avec le docetaxel est une option valable dans le cas d'une progression subséquente.** Quelques petites études, rétrospectives pour la plupart, ont évalué l'efficacité d'un retraitement avec le docetaxel chez des patients présentant une maladie résistante à la privation androgénique et qui avaient obtenu une rémission médiane entre 5 et 18 mois à la suite d'un traitement avec cette taxane. Les résultats principaux sont présentés dans le tableau suivant. Par contre, aucune étude n'a comparé l'efficacité du docetaxel à celle de l'acétate d'abiratéronne ou de l'enzalutamide dans ce schéma de traitement. Pour les patients des études COU-AA-301, AFFIRM et TROPIC, la survie globale médiane a été de 15,8 mois, 18,4 mois et 15,1 mois respectivement, alors que chez les patients retraités avec le docetaxel elle a été entre 13 et 21,8 mois [782, 783].

**Efficacité d'un retraitement avec une chimiothérapie à base de docetaxel chez des patients dont la maladie a progressé après un premier traitement avec le docetaxel**

Étude	n	Patients	Temps entre les 2 lignes (médian)	↓ APS ≥ 50 %	Suivi médian	Survie globale médiane		Effets indésirables
						À partir du début du reTx	À partir du début du Tx de 1 <sup>re</sup> intention	
Di Lorenzo et coll. 2011 [805] (phase II)	45	Réponse au Tx de 1 <sup>re</sup> intention : Complète <sup>1</sup> : 33 % Partielle <sup>2</sup> : 67 %	6 mois <sup>3</sup>	25 %	13 mois	13 mois	26 mois	Grade 1-2 : neutropénie (40 %), thrombocytopenie (25 %), neuropathie périphérique (13 %) Grade 3-4 : neutropénie (24 %), thrombocytopenie (11 %), neuropathie périphérique (4%)
Oudard et coll. 2014 [806] (rétrospective)	233	↓ APS ≥ 50 %	6 mois	40,4 %	25,7 mois	18,2 mois	n.d.	n.d.
Caffo et coll. 2012 [807] (rétrospective)	46	Ont tous complété le Tx sans progression	24 sem.	66 %	25 mois	18 mois	32 mois	Grade 3 : anémie (2 %), neutropénie (2 %), neuropathie sensorielle (2 %)
Heck et coll. 2012 [808] (rétrospective)	44	Progression durant le Tx : 12 % ↓ APS ≥ 50 % : 83 %	5 mois	28 %	26,4 mois	21,8 mois	n.d.	n.d.

**Efficacité d'un retraitement avec une chimiothérapie à base de docetaxel chez des patients dont la maladie a progressé après un premier traitement avec le docetaxel (suite)**

Étude	n	Patients	Temps entre les 2 lignes (médiann)	↓ APS ≥ 50 %	Suivi médiann	Survie globale médiann		Effets indésirables
						À partir du début du reTx	À partir du début du Tx de 1 <sup>re</sup> intention	
Eymard et coll. 2010 [809] (rétrospective)	50	Ont tous obtenu une réponse	18 mois	48 %	n.d.	16 mois	n.d.	Grade 3-4 : altérations unguéales (12 %), œdème (8 %),
Loriot et coll. 2010 [810] (rétrospective)	39	↓ APS ≥ 50 % : 90 % Maladie stable : 10 %	nd	38 %	n.d.	16 mois	n.d.	Grades non mentionnés : neutropénie fébrile (5 %), neutropénie (21 %), anémie (18 %), asthénie (15 %) Arrêt du Tx en raison des EI (13 %)

↓ : réduction; APS : antigène prostatique spécifique; EI : effets indésirables; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; sem. : semaine; Tx : traitement; ↓ : réduction

1. Une réduction de l'APS à des niveaux < 1 ng/ml.
2. Une réduction de l'APS ≥ 50 %.
3. Les patients devaient avoir eu une rémission d'au moins 5 mois.

Le CUA-CUOG indique qu'une réexposition au docetaxel chez des patients ayant obtenu une réponse favorable peut être une option raisonnable, bien que le bénéfice de survie associé à ce retraitement soit inconnu [765]. L'EAU reconnaît que le retraitement avec le docetaxel est une option utilisée, sans toutefois en faire la recommandation [252].

***Traitement d'un CPRC métastatique avec la mitoxantrone chez des patients dont la maladie a progressé après un traitement avec le docetaxel***

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel, un traitement palliatif avec la mitoxantrone peut-être considéré. Toutefois, son efficacité est limitée et aucun bénéfice n'y a été associé concernant la survie globale. La mitoxantrone est peu utilisée par les experts du Québec consultés chez les patients dont la maladie a progressé après une chimiothérapie avec le docetaxel. Peu d'études ont évalué l'efficacité d'une chimiothérapie de deuxième intention avec la mitoxantrone chez des patients ayant reçu le docetaxel en première intention. L'étude de phase III TROPIC comparant l'efficacité et l'innocuité du cabazitaxel et de la mitoxantrone chez ces patients a été décrite dans le tableau précédent. Le tableau suivant décrit deux petites études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la mitoxantrone dans ce schéma de traitement.

### Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> intention avec la mitoxantrone chez des patients ayant reçu le docetaxel

Étude	n	Patients	1 <sup>re</sup> intention		2 <sup>e</sup> intention			Survie sans progression <sup>1</sup> globale médiane	Survie globale médiane
			↓ APS ≥ 50 %	Survie sans progression <sup>1</sup> médiane	↓ APS ≥ 50 %	Survie sans progression <sup>1</sup> médiane	Effets indésirables requérant hospitalisation, réduction de dose, délai, ou cessation		
Oh et coll. 2006 [811]	68	Taxane <sup>2</sup> suivi de MITO (n = 35)	68,6 %	17 semaines	5,9 %	6,1 semaines	n.d.	38,7 semaines	17,1 mois
		MITO suivi de taxane <sup>2</sup> (n = 33)	12,1 %	10,1 semaines	60,6 %	16,3 semaines		39,9 semaines	15,2 mois
			p < 0,0001	p = 0,01	p < 0,0001	p = 0,002		p = 0,67	p = 0,97
Michels et coll. 2006 [812]	68	DOC <sup>3</sup> suivi de MITO (n = 35)	65 %	6 mois	12 %	2-3 mois	46 %	n.d.	22 mois
		MITO <sup>4</sup> suivi de DOC (n = 33)	31 %	5 mois	38 %		64 %		15 mois
		Valeur p	p = 0,008	n.d.	p = 0,012	n.d.	n.d.		p = 0,12

↓ : réduction; APS : antigène prostatique spécifique; DOC : docetaxel; MITO : mitoxantrone; n : nombre de patients; n.d. : non disponible.

- Pour l'étude de Michels et coll., la survie sans progression a été définie comme une progression de l'APS, une progression à la radiologie ou clinique, alors que, pour l'étude d'Oh et coll., aucune définition de la progression n'a été indiquée.
- Docetaxel (72 %) ou paclitaxel (28 %)
- Dix-huit (18) patients ont reçu le docetaxel en combinaison avec un agent expérimental (antisens Bcl-2, antisens clusterine, calcitriol, ZD0473).
- Huit (8) patients ont reçu la mitoxantrone en combinaison avec un agent expérimental (antisens Bcl-2, acide clodronique).

Le CUA-CUOG indique que la mitoxantrone peut-être offerte pour le soulagement de la douleur chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé après un traitement avec le docetaxel. Toutefois, son efficacité est limitée et aucun bénéfice n'y a été associé quant

à la survie globale [765]. Le NCCN indique que la mitoxantrone demeure une option palliative pour ces patients, particulièrement ceux qui ne sont pas candidats à recevoir une chimiothérapie avec le cabazitaxel [1].



### **Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (résistant à l'acétate d'abiratéron)**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui est devenu résistant à l'acétate d'abiratéron, l'enzalutamide et le docetaxel peuvent être envisagés. Les experts du Québec consultés utilisent généralement le docetaxel pour ces patients qui présentent une maladie symptomatique. Pour les patients présentant une maladie peu symptomatique ou qui ne peuvent tolérer une chimiothérapie, l'enzalutamide est une option valable. Toutefois, l'enzalutamide n'a pas été évalué par Santé Canada pour cette indication et n'est pas remboursé au Québec. Les experts québécois estiment que, dans le cas d'une progression pendant un traitement avec l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron, l'autre agent devrait généralement être **considéré**. Aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité d'un traitement chez des patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou après un traitement avec l'acétate d'abiratéron. Quelques études rétrospectives ont évalué l'efficacité du docetaxel ou de l'enzalutamide chez ces patients. Les résultats principaux sont présentés dans le tableau suivant. Selon l'étude TAX327, la survie globale médiane des patients traités avec le docetaxel a été de 18,9 mois, alors qu'après un traitement avec l'acétate d'abiratéron la survie globale médiane des patients traités avec le docetaxel a été d'environ 12 mois.

**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité du docetaxel et de l'enzalutamide dans le traitement de patients dont la maladie a progressé après un traitement avec l'acétate d'abiratéronne**

Étude	n	Patients	Tx	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS ≥ 30 %	Survie sans progression de l'APS médiane	Survie globale médiane	
							À partir du début du DOC	À partir du début de AA
Aggarwal et coll. 2014 [813]	23	Résistance primaire à AA (39 %) Résistance acquise à AA (61 %) Métas. viscérales : 9 % Opioïdes : 9 %	DOC	48 % <sup>1</sup>	65 %	n.d.	12,4 mois <sup>1</sup>	27,2 mois
Schweizer et coll. 2014 [814]	119	AA antérieur (n = 24) Métas. poumon : 40 % ECOG 2 : 0 %	DOC	38 %	n.d.	4,1 mois	n.d.	n.d.
		Aucun Tx antérieur (n = 95) Métas. poumon : 17 % ECOG 2 : 13 %		63 %		6,7 mois	n.d.	n.d.
		Abiratéronne antérieur vs aucun Tx antérieur		p = 0,02		HR = 3,48 (IC 95 % : 1,36-8,94) p = 0,01 vs DOC seul		
Mezynski et coll. 2012 [815]	54	Résistance primaire à AA (15 %) Douleur : 46 % Métastases viscérales : 11 %	DOC	26 % <sup>2</sup>	37 %	4,6 mois	12,5 mois	n.d.

**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité du docetaxel et de l'enzalutamide dans le traitement de patients dont la maladie a progressé après un traitement avec l'acétate d'abiratéron (suite)**

Étude	n	Patients	Tx	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS ≥ 30 %	Survie sans progression de l'APS médiane	Survie globale médiane	
							À partir du début du DOC	À partir du début de AA
Suzman et coll. 2014 [816]	61	Métas. viscérales : 48 % > 10 métastases : 54 %	DOC (n = 31)	40 %	53 %	4,1 mois <sup>3</sup>	n.d.	n.d.
		Métas. viscérales : 30 % > 10 métastases : 0 %	ENZA (n = 30)	34 %	41 %	4,1 mois <sup>3</sup>		
		Docetaxel vs enzalutamide		OR = 1,68 (IC 95 % : 0,51-5,66) p = 0,40	OR = 2,17 (IC 95 % : 0,68-7,30) p = 0,20	HR = 1,35 (IC 95 % : 0,53-3,66) p = 0,50		
Azad et coll. 2014 [817]	115	≥ un cycle de DOC antérieur : n = 68	ENZA	22 % <sup>4</sup>	n.d.	4,6 mois	10,6 mois	n.d.
		Sans DOC antérieur (n = 47)		25,5 % <sup>4</sup>	n.d.	6,6 mois	8,6 mois	
		DOC antérieur vs sans DOC antérieur		p = 0,8	n.d.	HR = 0,87 (IC 95 % : 0,50-1,51) p = 0,6 (Radio. ou clinique)	HR = 1,56 (IC 95 % : 0,82-3,02) p = 0,2	

↓ : réduction; AA : acétate d'abiratéron; APS : antigène prostatique spécifique; DOC : docetaxel; ENZA : enzalutamide; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; OR : odds ratio; Tx : traitement.

1. Le taux de réponse de l'APS et la survie globale médiane à partir du début du traitement avec le docetaxel n'ont pas été touchés significativement par la résistance primaire ou acquise à l'acétate d'abiratéron.
  2. Aucun des patients présentant une maladie avec une résistance primaire à l'acétate d'abiratéron n'a obtenu de réponse de l'APS.
  3. Chez les patients présentant une résistance primaire à l'acétate d'abiratéron, la survie sans progression de l'APS a été de 4,1 mois (docetaxel) et de 4,9 mois (enzalutamide) (p = 0,51).
  4. La réponse a été définie comme une diminution de l'APS de plus de 50 % maintenue pendant au moins trois semaines.
- Les résultats en gras indiquent une différence statistiquement significative.

Les résultats de la réunion de l'European Consensus Panel tenue en France en 2013 indiquent que, chez les patients dont la maladie a progressé après

un traitement avec l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, l'agent qui n'a pas été utilisé devrait être considéré [784].

**Traitement de deuxième intention d'un CPRC métastatique (résistant à l'enzalutamide)**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique devenu résistant à l'enzalutamide, les experts du Québec consultés recommanderaient généralement un traitement avec le docetaxel. Aucune étude n'a évalué l'efficacité d'un traitement chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou après un traitement avec l'enzalutamide en première intention. Pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au docetaxel, l'acétate d'abiratéron est une option raisonnable. Par contre, peu de données appuient cette pratique.

**Traitement de troisième intention d'un CPRC métastatique (ayant progressé après un traitement avec le docetaxel et l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide)**

Chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé après une chimiothérapie à base de docetaxel et un traitement avec l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, l'agent qui n'a pas été utilisé pourrait être considéré. Toutefois, ni l'acétate d'abiratéron ni l'enzalutamide ne sont remboursés au Québec dans cette indication. De l'avis des experts québécois, chez les patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel et un traitement avec l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, le cabazitaxel devrait être considéré. Toutefois, le cabazitaxel n'est pas remboursé au Québec. Quelques études

rétrospectives ont évalué l'efficacité des traitements des patients atteints d'un CPRC métastatique qui a progressé après une chimiothérapie et l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide. Les résultats principaux sont présentés dans les tableaux suivants.

**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité de l'enzalutamide chez des patients dont la maladie a progressé après une chimiothérapie et l'acétate d'abiratéron**

Étude	n	Patients	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS ≥ 30 %	Survie sans progression médiane	Traitements subséquents	Survie globale médiane
Azad et coll. 2014 [817]	115	≥ un cycle de DOC antérieur (n = 68)	22 % <sup>1</sup>	n.d.	4,6 mois	25 %	10,6 mois
		Sans DOC antérieur (n = 47)	25,5 % <sup>1</sup>	n.d.	6,6 mois	16 %	8,6 mois
		DOC vs sans DOC antérieur	p = 0,8	n.d.	HR = 0,87 (IC 95 % : 0,50-1,51) p = 0,6 (Radio. ou clinique)	p = 0,3	HR = 1,56 (IC 95 % : 0,82-3,02) p = 0,2
Brasso et coll. 2014 [818]	137	Réfractaire à AA : 28 %	18 %	37 %	3,1 mois (n = 34) (radio.)	n.d.	8,3 mois
Bianchini et coll. 2014 [819]	39	Réfractaire à AA : 56 %	13 % <sup>1</sup>	41 % <sup>1</sup>	2,8 mois (APS, radio. ou clinique)	n.d.	Non atteint (> 4,3 mois)
Badrising et coll. 2014 [820]	61	Cabazitaxel : 30 % Arrêt de la Cx ou de AA en raison d'une absence de réponse : 38 %	21 % 15 % <sup>2</sup>	46 % 28 % <sup>2</sup>	12 semaines (APS, radio. ou clinique)	n.d.	31,6 semaines
Schrader et coll. 2014 [821]	35	<b>Pas de ↓ APS ≥ 50 % avec AA : 54 %</b>	29 %	37 %	n.d.	n.d.	Moyenne : 7,1 mois

**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité de l'enzalutamide chez des patients dont la maladie a progressé après une chimiothérapie et l'acétate d'abiratéron (suite)**

Étude	n	Patients	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS ≥ 30 %	Survie sans progression médiane	Traitements subséquents	Survie globale médiane
Schmid et coll. 2014 [822]	35	Métas. viscérales : 16 % Docetaxel : 97 % Cabazitaxel : 31 %	10 %	n.d.	3,1 mois (radio.)	n.d.	7,5 mois
Thomsen et coll. 2014 [823]	24	Cabazitaxel : 33 % Docetaxel : 100 %	17 %	46 %	n.d.	Aucun	4,8 mois

↓ : réduction; AA : acétate d'abiratéron; APS : antigène prostatique spécifique; Cx : chimiothérapie; DOC : docetaxel; IC : intervalle de confiance; Métas. : métastase; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; radio. : radiologique; Tx : traitement.

1. La réponse a été définie comme une diminution de l'APS de plus de 50 % maintenue pendant au moins trois semaines.
2. Mesure du niveau de l'APS la plus près de douze semaines après le début du traitement avec l'enzalutamide (médian : 12 mois).

Trois de ces études ont évalué l'association entre une réponse de l'APS ≥ 50% suivant un traitement avec l'acétate d'abiratéron et une réponse de l'APS ≥ 50% après un traitement subséquent avec l'enzalutamide (tableau suivant). Aucune association significative n'a été démontrée dans ces études.

**Association entre une réponse de l'APS après un traitement avec l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide**

Réponse de l'APS après un traitement avec AA	Bianchini et coll. 2014 [819]	Schrader et coll. 2014 [821]	Azad et coll. 2014 [817]
<b>Réponse suivant un traitement avec l'enzalutamide</b>			
↓ APS ≥ 50 %	↓ APS ≥ 50% : 13 % (2/15)	↓ APS ≥ 50% : 44 % (7/16)	---
	↓ APS < 50 % : 40 % (6/15)	↓ APS < 50 % : 56 % (9/16)	---
	↓ APS ≥ 30% : 47 % (7/15)		---
↓ APS < 50 %	↓ APS ≥ 50% : 9 % (2/22)	↓ APS ≥ 50% : 16 % (3/19)	---
	↓ APS < 50 % : 55 % (12/22)	↓ APS < 50 % : 84 % (16/19)	---
	↓ APS ≥ 30% : 36 % (8/22)		---
Association entre une ↓ APS ≥ 50% suivant AA et une ↓ APS ≥ 50% après un Tx subséquent avec l'enzalutamide	p = 0,186	n.d.	p = 0,2

↓ : réduction; AA : acétate d'abiratéron; APS : antigène prostatique spécifique; DOC : docetaxel; n.d. : non disponible; Tx : traitement.

Thomsen et coll. ont aussi publié les résultats d'une analyse multivariée démontrant qu'une chimiothérapie avec le cabazitaxel suivant le docetaxel est associée à une plus faible réponse de l'APS lors d'un traitement subséquent avec l'enzalutamide (p = 0,03).

**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité du cabazitaxel (et de l'acétate d'abiratéron) chez des patients ayant reçu une chimiothérapie avec le docetaxel et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'acétate d'abiratéron et/ou l'enzalutamide**

Étude	n	Patients	Tx	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS > 30 %	Survie sans progression médiane <sup>1</sup>	Survie globale médiane
Al Nakouzi et coll. 2014 [824]	79	Docetaxel : 100 % AA postdocetaxel : 100 % Enzalutamide : 8 % Métastases viscérales : 14 % Douleur : 79 %	CABAZ	35 %	62 %	4,4 mois	10,9 mois
Sella et coll. 2014 [825]	24	Docetaxel : 100 % AA postdocetaxel : 100 % Cabazitaxel (25 mg/m <sup>2</sup> ) : 58 % Cabazitaxel (20 mg/m <sup>2</sup> ) : 42 % Métastases viscérales : 29 %	CABAZ	32 % (n = 19)	n.d.	n.d.	8,2 mois
Pezaro et coll. 2013 [826]	59	AA avec ou sans ENZA (n = 37)	CABAZ	41 %	n.d.	5,5 mois	20,3 mois
		AA + ENZA (n = 5)		60 %	n.d.	n.d.	n.d.
		Sans AA + ENZA (n = 4)		25 %	n.d.	n.d.	n.d.
		AA ou ENZA (n = 41)		40 %	n.d.	4,6 mois	15,8 mois
		Sans AA, sans ENZA (n = 18)		17 %	n.d.	3,5 mois	9,6 mois
Loriot et coll. 2013 [827]	38	De l'étude AFFIRM (DOC et ENZA antérieur) Douleur : 58 % Maladie viscérale : 26 % Non sensible à l'ENZA <sup>2</sup> : 45 % Progression de l'APS durant le Tx avec l'ENZA : 84 %	AA	8 %	18 %	2,7 mois	7,2 mois



**Études rétrospectives qui ont évalué l'efficacité du cabazitaxel (et de l'acétate d'abiratéronne) chez des patients ayant reçu une chimiothérapie avec le docetaxel et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'acétate d'abiratéronne et/ou l'enzalutamide (suite)**

Étude	n	Patients	Tx	↓ APS ≥ 50 %	↓ APS > 30 %	Survie sans progression médiane <sup>1</sup>	Survie globale médiane
Noonan et coll. 2013 [828]	27	De l'étude AFFIRM (DOC et ENZA antérieur) Douleur : 73 % Maladie viscérale : 30 % Arrêt de l'ENZA en raison d'une progression : 80 %	AA	3 %	11 %	15,4 semaines	50,1 semaines

↓ : réduction; AA : acétate d'abiratéronne; APS : antigène prostatique spécifique; CABAZ : cabazitaxel; DOC : docetaxel; ENZA : enzalutamide; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; radio. : radiologique; Tx : traitement.  
 1. La survie sans progression a été définie comme une progression de l'APS ou une progression visible à la radiologie pour l'étude d'Al Nakouzi et coll., alors que pour les études de Pezaro et coll., Loriot et coll. et Noonan et coll. une progression clinique a aussi été considérée.  
 2. Patients n'ayant pas obtenu de diminution des niveaux d'APS ≥ 50 % après le traitement avec l'enzalutamide.

À la conférence annuelle de l'ASCO 2014, Saad et coll. ont présenté, sous la forme d'un abrégé, les résultats d'une étude de phase IIIb/IV « à un bras » ayant pour objectif de donner accès au cabazitaxel (n = 61) [829]. Une analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du cabazitaxel chez des patients ayant reçu l'acétate d'abiratéronne (AA) antérieurement ou non (sans AA antérieur : n = 35, AA antérieur : n = 26). Une réduction du niveau de l'APS ≥ 50 % a été observée chez 35,3 % des patients qui n'avaient pas reçu l'AA antérieurement et chez 42,9 % de ceux qui l'avaient reçu (p = 0,9148). La survie sans progression de l'APS médiane a été de 5 mois chez les patients n'ayant pas reçu l'AA antérieurement et de 5,9 mois chez les patients qui l'avaient reçu (p = 0,5995). La qualité de vie (*Functional*

*Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) ≥ 16) et le taux de réponse à la douleur ont été améliorés après l'administration du cabazitaxel, que l'acétate d'abiratéronne ait été administré ou non antérieurement [qualité de vie : 12,1 % (sans AA) contre 19,1 % (AA), p = 0,70; réponse à la douleur : 15 % (sans AA) contre 33,33 % (AA), p = 0,34]. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été l'anémie et la fatigue (9,8 %), la diarrhée (8,2 %), la neutropénie (8,2 %) et la neutropénie fébrile (8,2 %).

## **TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES ET PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS SQUELETTIQUES**

### **Traitement médical des métastases osseuses et prévention des événements squelettiques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration**

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le ligand de RANK (RANKL), qui inhibe la résorption osseuse [830]. L'acide zolédronique est un bisphosphonate qui lie la matrice osseuse dans les régions à haut taux de renouvellement et prévient la résorption osseuse [830]. Peu d'études ont évalué l'efficacité du denosumab et de l'acide zolédronique chez des patients sensibles à la castration et présentant des métastases osseuses.

#### ***Patients dont le cancer non métastatique est traité par privation androgénique***

Chez les patients sans métastases recevant une privation androgénique, une surveillance de la densité minérale osseuse est recommandée. Lorsqu'une réduction de la densité osseuse et une augmentation du risque de fracture sont observées, l'administration de denosumab ou de bisphosphonates est indiquée. Smith et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée contrôlée par placebo évaluant l'efficacité du denosumab à accroître la densité minérale osseuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique traités par une privation androgénique, âgés d'au moins 70 ans ou ayant une faible

densité minérale osseuse (score T pour la colonne vertébrale, la hanche et le col fémoral < -1,0) [831, 832]. L'administration de dénosumab a été associée à une augmentation de la densité minérale osseuse à tous les sites étudiés. Une réduction de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 36 mois a été observée chez les patients traités avec le dénosumab comparativement à ceux recevant le placebo (3,9 % contre 1,5 %; RR = 0,38 [IC 95 % : 0,19-0,78], p = 0,006). Des effets indésirables sérieux ont été observés chez 34,6 % des patients traités avec le dénosumab et chez 30,6 % des patients traités avec le placebo. Plusieurs petites études randomisées ont aussi démontré l'effet bénéfique sur la densité minérale osseuse de l'administration de bisphosphonates (risédronate, alendronate, pamidronate et acide zolédronique) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique sensible à la castration [833-838].

#### ***Patients dont le cancer métastatique est traité par privation androgénique***

Aucun bénéfice significatif concernant le fait de retarder des événements squelettiques n'a été observé chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration et présentant des métastases osseuses, qui ont été traités avec l'acide zolédronique. Chez les patients ayant déjà eu un événement squelettique, le délai avant un événement squelettique subséquent a été supérieur chez les patients traités avec l'acide zolédronique, une différence à la limite de la significativité. Smith et coll. ont publié les résultats d'une étude

de phase III comparant l'efficacité de l'acide zolédronique à celui d'un placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration présentant des métastases osseuses et recevant une privation androgénique (n = 645) [839]. La plupart des patients avaient un statut de performance de l'ECOG de 0 (64 %). Le délai avant un événement squelettique n'a pas été significativement différent chez les patients ayant reçu l'acide zolédronique comparativement à ceux ayant reçu le placebo (31,9 mois contre 28,8 mois; HR = 0,97 [IC 95 % : 0-1,174], p = 0,385). Chez les patients ayant déjà eu un événement squelettique, le délai avant un événement squelettique subséquent a été de 31,9 mois pour ceux ayant reçu l'acide zolédronique alors qu'il a été de 17,6 mois chez les patients ayant reçu le placebo (HR = 0,558 [IC 95 % : 0,306-1,015], valeur p non disponible). La survie sans progression et la survie globale médiane n'ont pas été significativement différentes chez les patients ayant reçu l'acide zolédronique par rapport aux patients ayant reçu le placebo (survie sans progression : 10,6 mois contre 9,2 mois, HR = 0,89 [IC 95 % : 0,74-1,07], p = 0,22; survie globale : 37,9 mois contre 36,0 mois, HR = 0,88 [IC 95 % : 0,70-1,12], p = 0,29). Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  ont été similaires dans les deux groupes (acide zolédronique : 14 % contre placebo : 12 %).

L'EAU ne recommande pas l'utilisation de bisphosphonates ou du denosumab pour prévenir les événements squelettiques chez les patients sensibles à la castration, à moins d'un risque documenté de fracture [252]. Le NCCN indique que le denosumab, l'acide zolédronique et l'alendronate augmentent la densité minérale osseuse durant la privation androgénique

pour le traitement d'un cancer de la prostate : le traitement est recommandé quand le risque absolu de fracture justifie l'utilisation d'une thérapie.

#### **Traitement médical des métastases osseuses chez les patients atteints d'un CPRC**

Chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses, l'acide zolédronique ou le denosumab sont recommandés. Les experts du Québec consultés utilisent généralement le denosumab pour les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses.

Environ 90 % des patients atteints d'un CPRC développeront des métastases osseuses [765, 840]. L'acide zolédronique est le seul bisphosphonate à avoir démontré une réduction de la douleur osseuse et des événements squelettiques chez des patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses [841-843]. Deux études de phase III ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique et du denosumab et deux études de phase III ont évalué celles du pamidronate chez des patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses. Les résultats principaux sont présentés dans le tableau suivant.

### Études de phase III randomisées ayant évalué l'efficacité et l'innocuité du denosumab, de l'acide zolédronique et du pamidronate chez des patients atteints d'un CPRC métastatique

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Temps avant le 1 <sup>er</sup> événement squelettique lors de l'étude	Efficacité /Qualité de vie	Effets indésirables
Fizazi et coll. 2011 [844]	1 901	Statut ECOG 0-1 (93 %) Cx dans les 6 sem. précédant la randomisation (14 %) Événement squelettique antérieur (24 %)	Denosumab	19,4 mois	20,7 mois	Temps avant le 1 <sup>er</sup> évén. squelettique et subséquents : RR = 0,82 (IC 95 % : 0,71-0,94), p = 0,008	Denosumab vs acide zolédronique ONM : 2 % vs 1 % Anémie : 36 % vs 36 % Effet de grade 3 ou 4 : 72 % vs 66 % (p = 0,01) Hypocalcémie : 13 % vs 6 % (p < 0,0001)
			Acide zolédronique	19,8 mois	17,1 mois		
Saad et coll. 2002 [841] Saad et coll. 2004 [842]	643	ECOG 0-1 (95 %) Événement squelettique antérieur (33 %)	Acide zolédronique (4 mg)	546 jours (p = 0,091)	488 jours (p = 0,009)	AZ (4 mg) vs placebo Au moins 1 évén. squelettique : 38% vs 49 %, p = 0,028 Fracture : 13,1 % vs 22,1 %, p = 0,015 Augmentation du score de douleur (1 an): 0,58 vs 1,05, p = 0,024	Douleur aux os : 50,5 % vs 61 % vs 61,1 % Nausées : 36 % vs 52,8 % vs 37 % Fatigue : 32,7 % vs 30,7 % vs 25,5 % Anémie : 26,6 % vs 27,5 % vs 17,8 %
			Acide zolédronique (8/4mg) <sup>1</sup>	407 jours (p = 0,386)	363 jours (p = 0,434)		
			Placebo	464 jours	321 jours		

**Études de phase III randomisées ayant évalué l'efficacité et l'innocuité du denosumab, de l'acide zolédronique et du pamidronate chez des patients atteints d'un CPRC métastatique (suite)**

Étude	n	Patients	Traitement	Survie globale	Temps avant le 1 <sup>er</sup> événement squelettique lors de l'étude	Efficacité /Qualité de vie	Effets indésirables
Small et coll. 2003 [843] (2 études)	350	Événement squelettique antérieur (52 %)	Pamidronate <hr/> Placebo	n.d.	n.d.	Éven. squelettique à : 9 sem. : 12 % 27 sem. : 25 % <hr/> Éven. squelettique à : 9 sem. : 11 % 27 sem. : 25 %	Pamidronate vs placebo Douleur aux os (G3-4) : 6 % vs 2 % Nausées (G3-4) : 3 % vs 2 %

AZ : acide zolédronique; Cx : chimiothérapie; éven. : événement; G3-4 : grade 3 et 4; HR : hazard ratio; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; ONM : ostéonécrose de la mâchoire; RR : rate ratio; sem. : semaine. Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

1. Les patients ont commencé l'étude en recevant une dose de 8 mg. Deux ans suivant le début de l'étude, une modification au protocole a réduit la dose à 4 mg en raison de la toxicité rénale.

Dans l'étude de Fizazi et coll., l'acide zolédronique et le denosumab ont été administrés aux 4 semaines pendant 41 mois [844]. Dans l'étude de Saad et coll., l'acide zolédronique a été administré aux 3 semaines pour une durée de 15 mois, selon le devis initial, avec une possibilité de prolonger jusqu'à 24 mois [841, 842]. **Les experts du Québec consultés utilisent généralement l'acide zolédronique et le denosumab jusqu'à l'étape des soins palliatifs. Toutefois, il pourrait être raisonnable d'en cesser l'administration après 2 ans.**

Entre 2 et 15 % des patients ont présenté une hypocalcémie lors d'un traitement avec l'acide zolédronique ou le denosumab [839, 841, 844]. C'est

**pourquoi il est recommandé de donner des suppléments de vitamine D et de calcium, et de faire une surveillance périodique du niveau de calcium sérique chez les patients recevant ces médicaments.**

Il a été démontré que le radium 223, un radionucléide ostéotrope émettant principalement des particules alpha, réduit le risque de mortalité de 30 % et prolonge le délai avant un événement squelettique chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses symptomatiques (médianes : 15,6 mois contre 9,8 mois pour le placebo) [774, 776] (voir section [Traitement d'un cancer de la prostate résistant à la castration \(CPRC\) avancé et métastatique](#)). Lorsque les sites douloureux ou les sites

de douleur prédominants sont présents en nombre limité, la radiothérapie externe est un traitement efficace pour le soulagement de la douleur [845]. Le strontium 89 ou le samarium 153 EDTMP, émetteurs de particules bêta, peuvent aussi être utilisés pour le soulagement des douleurs osseuses liées aux métastases [846, 847]. Ces traitements sont toutefois très peu utilisés en raison de la myélosuppression qu'ils entraînent, causée par la longue portée d'irradiation des particules bêta qui détruisent les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse [848].

Le CUA-CUOG indique que, chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses, le denosumab ou l'acide zolédronique, administré aux quatre semaines, est recommandé en combinaison avec un supplément de calcium et de vitamine D afin de réduire les risques de complications squelettiques [765]. Le NCCN indique que l'acide zolédronique administré aux trois ou quatre semaines et le denosumab aux quatre semaines sont recommandés chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses. Le choix de l'agent dépend des comorbidités du patient, des traitements antérieurs avec l'acide zolédronique, de la logistique et des coûts [1]. Le NCCN indique que la durée optimale du traitement avec le denosumab ou l'acide zolédronique est incertaine [1]. Selon le NCCN, les patients recevant le denosumab devraient aussi recevoir des suppléments de vitamine D et de calcium et leur niveau de calcium sérique devrait être surveillé périodiquement. L'EAU indique que l'acide zolédronique et le denosumab peuvent être utilisés pour prévenir les complications osseuses chez les patients atteints d'un CPRC présentant des métastases osseuses [840].

### ***Ostéonécrose de la mâchoire associée à la médication***

**Le traitement avec l'acide zolédronique et le denosumab a été associé à l'ostéonécrose de la mâchoire chez 0 à 5 % des patients atteints d'un cancer de la prostate [832, 839, 844, 849, 850].** Selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, l'ostéonécrose de la mâchoire associée à la médication est définie comme étant l'exposition d'un os de la région maxillo-faciale persistant depuis au moins huit semaines chez un patient traité avec un agent contre la résorption osseuse ou un agent antiangiogénique, qui n'a jamais reçu de radiothérapie à la mâchoire et n'a pas de métastases observées à la mâchoire [851]. La fréquence de l'ostéonécrose est similaire chez les patients traités avec le denosumab et ceux traités avec l'acide zolédronique [844, 852]. Certains facteurs de risque associés à l'ostéonécrose de la mâchoire ont été reconnus, notamment une extraction dentaire, l'utilisation d'un dentier, le nombre de traitements et la durée du traitement [853-855].

Le NCCN indique que le risque d'ostéonécrose maxillaire chez les patients recevant l'acide zolédronique ou le denosumab est augmenté chez ceux qui ont eu une extraction dentaire, ont une mauvaise hygiène buccale ou qui ont un appareil dentaire. Les patients devraient être adressés à un dentiste pour une évaluation dentaire avant le début d'un traitement avec l'acide zolédronique ou le denosumab. Si une procédure invasive est requise, la thérapie ciblant les os devrait être remise au moment où le dentiste jugera que le patient est complètement rétabli [1]. Le CUA-CUOG indique que, lors d'un traitement avec l'acide zolédronique ou le

denosumab, il est recommandé d'avoir une évaluation dentaire initiale, une bonne hygiène buccale et d'éviter les chirurgies dentaires invasives durant la thérapie [765]. Un consensus de la Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons recommande que, chez les patients qui recevront un bisphosphonate, un examen dentaire exhaustif soit effectué avant le début du traitement. Chez ces patients, toute procédure dentaire invasive devrait idéalement être réalisée avant de commencer le traitement. Si la procédure dentaire n'est pas urgente, elle devrait de préférence être remise de trois à six mois suivant l'arrêt du traitement avec un bisphosphonate [856].

#### **Radiothérapie pour le traitement des métastases osseuses**

Chez les patients présentant un nombre limité de métastases osseuses douloureuses, le schéma de 8 Gy en une seule fraction présente une efficacité similaire à celle des schémas multifractionnés de 20 à 30 Gy; il est toutefois associé à un taux plus élevé de retraitement. Quant à la toxicité précoce, le traitement de 8 Gy en une fraction est moins toxique que les traitements avec des doses plus élevées multifractionnées. Le protocole de 8 Gy en une fraction est généralement celui choisi par les experts du Québec consultés pour le traitement des lésions osseuses périphériques symptomatiques. Le schéma de 20 Gy en 5 fractions est aussi utilisé par ceux-ci pour le traitement des lésions vertébrales. **La ré-irradiation de lésions osseuses métastatiques douloureuses permet d'obtenir une réponse chez environ la moitié des patients. Les schémas de 8 Gy en une fraction et de 20 Gy en 5 fractions sont équivalents pour**

cette indication. Pour le traitement de la compression médullaire ou de la queue de cheval avec déficits moteurs, les schémas de courte (1 x 8 Gy ou 5 x 4 Gy) ou de longue durée (10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy ou 20 x 2 Gy) présentent une efficacité équivalente sur le plan de la récupération motrice. Le schéma de 30 Gy en 10 fractions ou des schémas de doses plus élevées pourraient toutefois offrir de meilleurs résultats oncologiques chez les patients présentant un meilleur pronostic.

#### **Radiothérapie pour le traitement d'un nombre limité de sites métastatiques osseux douloureux**

Trois études randomisées ont comparé une radiothérapie de 8 Gy administrée en une fraction à une radiothérapie de dose plus élevée et multifractionnée [857-859]. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Toutes ces études ont démontré qu'il n'y a aucune différence significative entre les groupes 8 Gy et ceux recevant une dose plus élevée en ce qui a trait à la réponse sur le plan de la douleur. Les résultats complets sur les réponses rapportés dans l'étude RTOG 94-17 indiquent que la radiothérapie permet un contrôle de la douleur chez environ 90 % des patients traités (réponse complète, partielle et stabilisation), sans égard au régime utilisé (8 Gy ou 30 Gy) [858]. Les délais jusqu'au premier soulagement, jusqu'à la réponse et jusqu'à la progression de la douleur, n'ont pas été différents entre les groupes [857, 859]. Des fractures pathologiques dans le champ d'irradiation ont été observées chez une faible proportion de patients ( $\leq 5\%$ ), et aucune différence entre

les groupes n'a été constatée [857, 858]. Dans toutes les études, le taux de retraitement au même site a été plus élevé dans le groupe 8 Gy que dans le groupe qui recevait la dose plus élevée, allant du double au triple (tableau ci-dessous).

L'étude RTOG 94-17 a rapporté des résultats de toxicité de façon détaillée [858]. Moins de cas de toxicité précoce de grade  $\geq 2$  sont survenus dans le groupe 8 Gy (10 % contre 17 %,  $p = 0,002$ ; 42 contre 70 événements). Des taux de toxicité tardive de grade  $\geq 2$  semblables ont été observés dans les deux groupes (4,4 % contre 3,7 %, valeur  $p$  non disponible). Steenland et coll. ont réalisé une étude sur la qualité de vie, mais ils n'ont pas présenté les détails des résultats. Dans leur publication, ils mentionnent seulement qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes ( $p = 0,22$ ) [859].



### Principaux résultats des études randomisées comparant la radiothérapie de 8 Gy en une fraction à des régimes de dose plus élevée et multifractionnée

Étude	Critère d'inclusion	Proportion de patients avec cancer de la prostate	Comparaison	Réponse complète douleur (1 vs 2)	Réponse complète + partielle douleur (1 vs 2)	Stabilisation de la douleur (1 vs 2)	Retraitement (1 vs 2)
Hartsell et coll. 2005 (RTOG 94-17)[858] n = 898	-1-3 méta. osseuses -douleur modérée ou sévère -SP-K ≥ 40	50 %	1) 8 Gy/1 fx 2) 30 Gy/10 fx	À 3 mois 15 % vs 18 % p <sup>1</sup> = 0,6	À 3 mois 65 % vs 66 % p <sup>1</sup> = 0,6	À 3 mois 26 % vs 24 % p <sup>1</sup> = 0,6	18 % vs 9 % p < 0,001
Steenland et coll. 1999 (Dutch Bone Metastasis Group) [859] n = 1 171	-Méta. douloureuses traitables en 1 volume -Douleur (score ≥ 2/11)	23 %	1) 8 Gy/1 fx 2) 24 Gy/6 fx	À tout moment ≤ 1 an 33 % vs 37 % p = n.d.	À tout moment ≤ 1 an 69 % vs 72 % p = n.d.	n.d.	25 % vs 7 % p < 0,0001
Bone Pain Trial Working Party 1999 [857] n = 761	-Méta. osseuses douloureuses	33 %	1) 8 Gy/1 fx 2) 20 Gy/5 fx (98 %) ou 30 Gy/10 fx (2 %)	Pendant suivi 57 % vs 58 % p <sup>1</sup> = 0,8	Pendant suivi 78 % vs 78 % p <sup>1</sup> = 0,8	n.d.	23 % vs 10 % p < 0,001

Fx : fraction; Gy : Gray; méta. : métastases; n.d. : non disponible; SP-K : statut de performance de Karnofsky.

1. Valeur p de la comparaison des groupes considérant toutes les catégories de réponse à la fois.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les trois études randomisées décrites ci-dessus ont rapporté que le taux de retraitement des sites douloureux était significativement plus élevé chez les patients traités avec le régime 8 Gy en une fraction que chez ceux traités avec des régimes de 20 à 30 Gy en de multiples fractions [857-859]. Ce taux plus élevé de retraitement pourrait être attribuable à une efficacité moindre du traitement de 8 Gy, mais il pourrait aussi s'expliquer par une plus grande propension des cliniciens à retraiter après l'administration d'une dose unique de 8 Gy. Des analyses supplémentaires de l'étude du groupe Dutch Bone Metastasis pourraient apporter des réponses à cette question [860]. En effet, à la suite de leurs nouvelles analyses, van der Linden et coll. ont fait un certain nombre de constats : 1) malgré un taux similaire de patients ne répondant pas au traitement dans les deux groupes, une plus grande proportion de patients ont été retraités dans le groupe 8 Gy (35 % contre 8 %); 2) chez les répondants, plus de patients ont été retraités pour consolider la réponse, malgré un score de douleur moyen moins élevé dans ce groupe au moment du retraitement (9 % contre 2 %); et 3) malgré un temps de rémission de la douleur égal et des scores de douleurs similaires à la progression, plus de patients du groupe 8 Gy ont été retraités (22 % contre 10 %). Les auteurs ont conclu que, malgré une réponse égale au traitement initial et une progression égale après une durée de rémission égale, une proportion plus élevée de patients du groupe 8 Gy ont tout de même été retraités, ce qui suggère un biais des cliniciens dans leur décision de retraiter en fonction du régime utilisé. Quelques hypothèses ont été énoncées pour expliquer ce biais, notamment la confiance moindre des

cliniciens envers le traitement à dose plus faible (études à devis ouvert) et la résistance de ceux-ci à retraiter un patient après une radiothérapie de plus longue durée, plus toxique [858, 860].

Dans le cadre de la campagne *Choosing Wisely* de la fondation Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care (ABIM), l'ASTRO a publié une liste de traitements oncologiques à remettre en question [861]. L'un d'eux était les schémas de radiothérapie multifractionnée (> 10 fractions) pour le traitement palliatif des métastases osseuses. On y indique qu'il a été démontré que le schéma de 8 Gy en une fraction est équivalent et qu'il devrait être fortement considéré pour les patients qui ont un pronostic limité ou qui ont des difficultés à se déplacer.

#### **Réirradiation d'un site métastatique douloureux**

La méta-analyse de Huisman et coll. a démontré, à partir d'études de faible niveau de données probantes, que la réirradiation de métastases douloureuses entraîne une réponse globale sur le plan de la douleur chez 58 % des patients (IC 95 % : 49 %-67 %) [862]. Afin de déterminer quel est le meilleur protocole de radiothérapie pour la réirradiation, Chow et coll. ont comparé, dans une étude randomisée, un protocole de 8 Gy administré en une fraction à un protocole de 20 Gy en 5 à 8 fractions chez des patients atteints de divers cancers, dont le cancer de la prostate (27 %; n [total] = 850) [863]. De multiples doses et fractionnements avaient été utilisés lors du traitement initial, et ce critère en était un de stratification à la randomisation. Pour être considérée comme non inférieure, la marge

de l'intervalle de confiance pour la différence entre les groupes avait été prédéfinie à 10 %. À l'analyse en intention de traiter, à 2 mois, les taux de réponse globale sur le plan de la douleur ont été de 28 % dans le groupe 8 Gy et de 32 % dans le groupe 20 Gy (différence de 4% [IC supérieur 95 % : 9,2 %],  $p = 0,21$ ), ce qui suggère la non-infériorité du traitement de 8 Gy par rapport à celui de 20 Gy. Toutefois, à l'analyse *per protocole*, les taux de réponse globale ont été de 45 % et 51 %, respectivement (différence de 6 % [IC supérieur : 13,2 %],  $p = 0,17$ ), indiquant que l'hypothèse de non-infériorité du traitement de 8 Gy par rapport à celui de 20 Gy n'est pas démontrée. Des fractures pathologiques dans le champ d'irradiation sont survenues chez 7 % des patients du groupe 8 Gy et chez 5 % de ceux du groupe 20 Gy, et des compressions de la moelle épinière ou de la queue de cheval chez 7 patients (2 %) et 2 patients (< 1 %), respectivement. Les résultats sur la qualité de vie globale et ceux sur la douleur (questionnaire QLQ-C30) n'ont pas été différents entre les groupes à 2 mois. La fatigue était toutefois plus importante dans le groupe 8 Gy (amélioration, stabilisation et détérioration, 8 Gy : 46 %, 15 % et 39 % contre 20 Gy : 53 %, 8 % et 39 %,  $p = 0,03$ ). À 14 jours, le traitement de 8 Gy a été moins toxique que celui de 20 Gy, notamment en ce qui a trait à la perte d'appétit (56 % contre 66 %,  $p = 0,011$ ), aux vomissements (13 % contre 28 %,  $p = 0,001$ ), à la diarrhée (23 % contre 31 %,  $p = 0,018$ ) et aux rougeurs cutanées (14 % contre 24 %,  $p = 0,002$ ). En présence de résultats de non-infériorité non robustes entre les analyses en intention de traiter et *per protocole*, les auteurs ont conclu qu'un compromis entre l'efficacité et la toxicité devait être trouvé.

### **Traitement de la compression médullaire causée par des métastases osseuses**

Des compressions médullaires causées par des métastases vertébrales surviennent chez environ 5 % à 14 % de tous les patients atteints de cancer au cours de leur maladie [864]. En août 2011, le CEPO a publié un guide de pratique clinique sur le traitement de la compression médullaire chez les patients atteints d'un cancer métastatique ([détails](#)) [865]. Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en février 2011 inclusivement a été effectuée et a permis de répertorier 29 études portant sur la corticothérapie, sur la radiothérapie et sur la chirurgie, dont 8 études randomisées, 20 études prospectives de phase II et une méta-analyse. La conclusion, les recommandations et l'algorithme de traitement rapportés dans ce guide sont présentés ci-dessous, tels que publiés. Un article de revue dérivé de ce guide a aussi été publié en 2012 dans la revue scientifique *Current Oncology* [866].

### **Conclusion**

La compression médullaire constitue une urgence oncologique qui, si elle n'est pas traitée rapidement, peut avoir des conséquences permanentes pouvant nuire gravement à la qualité de vie des patients. La prise en charge de cette complication vise principalement à réduire la douleur et à regagner ou à maintenir la capacité ambulatoire afin de préserver le plus possible la qualité de vie des patients. Les données probantes disponibles tendent à démontrer que l'administration rapide d'une corticothérapie à base de

dexaméthasone peut diminuer de façon significative la douleur ressentie par les patients. De plus, si on les analysait individuellement, les études répertoriées ont montré qu'autant la radiothérapie que la chirurgie permet de maintenir ou de recouvrer les fonctions ambulatoires et sphinctériennes tout en réduisant la douleur. Une amélioration significative de la qualité de vie a été observée chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie décompressive. Malgré la présence de biais, quelques études semblent démontrer la supériorité de la chirurgie suivie de la radiothérapie comme modalité thérapeutique pour des patients sélectionnés. Néanmoins, les organismes qui publient des lignes directrices restent prudents quant aux recommandations relatives à la chirurgie. De manière générale, la problématique n'est pas de déterminer cliniquement le traitement le plus efficace, mais de bien sélectionner les patients qui pourront bénéficier de chaque modalité. Plusieurs grilles d'évaluation existent et peuvent aider les cliniciens à mieux évaluer le pronostic et le risque d'instabilité de la colonne vertébrale des patients.

### Recommandations

Considérant les données probantes disponibles à ce jour (2011), le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande<sup>7</sup> :

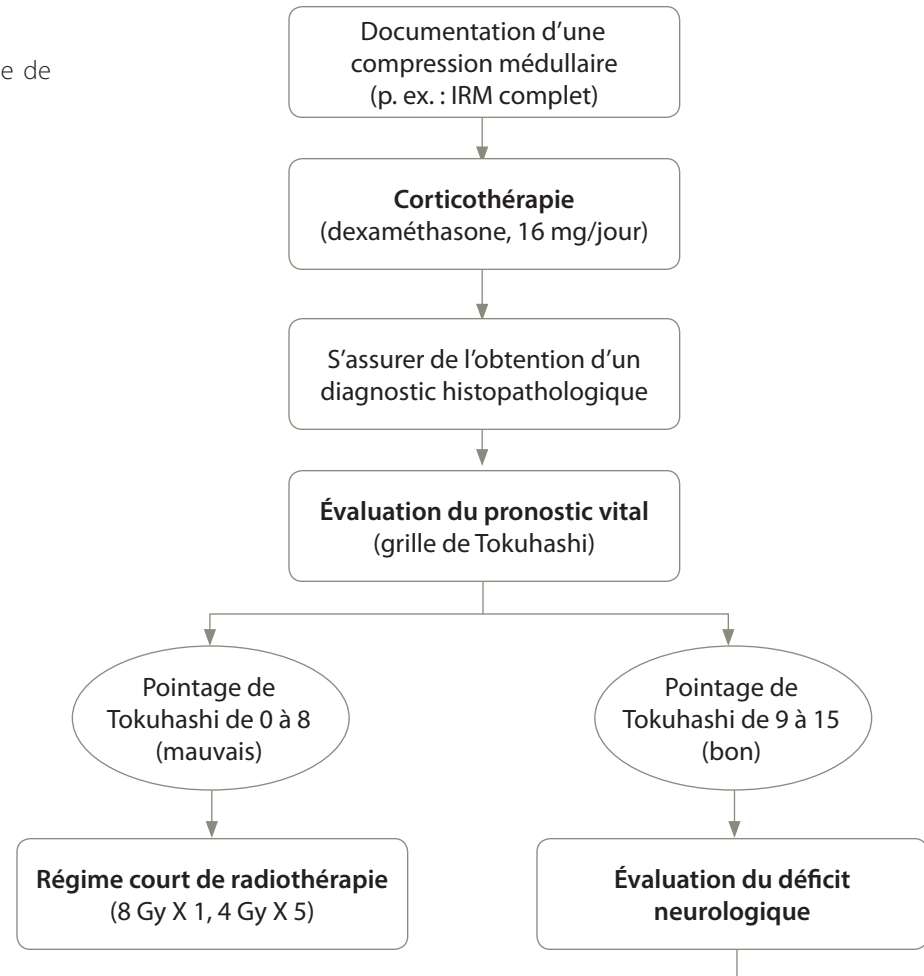
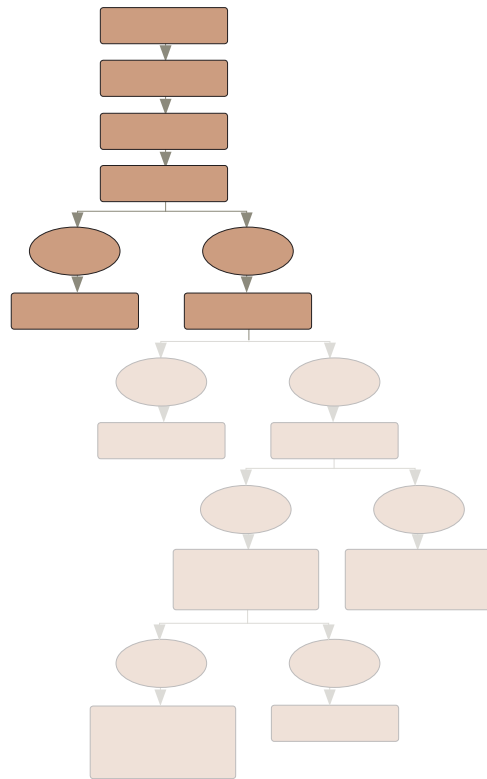
- que les patients ayant un diagnostic de cancer établi et présentant une compression médullaire soient pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée (hémato-oncologues, radio-oncologues, neurochirurgiens ou chirurgiens orthopédistes spécialisés dans la chirurgie de décompression et de reconstruction de la colonne vertébrale) (recommandation de grade D);
- qu'une corticothérapie comprenant une dose de 16 mg/jour de dexaméthasone soit immédiatement administrée aux patients symptomatiques dès que la compression médullaire est diagnostiquée ou soupçonnée (recommandation de grade B);

<sup>7</sup> **Recommandation de grade B** : preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes. **Recommandations de grade D** : peu, sinon aucune preuve empirique systématique. **Niveau de données probantes II** : preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance). **Niveau de données probantes III** : preuve obtenue au moyen d'essais quasi expérimentaux bien conçus tels des essais sans répartition aléatoire (non **randomisés**), avec simple témoin, avant après, de cohortes, chronologiques ou encore essais cas témoins appariés. **Niveau de données probantes IV** : preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.

- de s'abstenir d'administrer une haute dose de charge de corticothérapie (p. ex. 100 mg de dexaméthasone) (recommandation de grade B);
- que le diagnostic histopathologique ainsi que les pointages provenant d'échelles objectives évaluant le pronostic vital (p. ex. échelle de Tokuhashi) et l'instabilité spinale (p. ex. échelle de Fisher) soient connus avant de prendre une décision thérapeutique (recommandation de grade D);
- qu'une corticothérapie et une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie soient offertes aux patients présentant une compression médullaire originaire d'un myélome, d'un lymphome ou d'une tumeur germinale sans signe d'instabilité spinale ni de compression médullaire par un fragment osseux (recommandation de grade B);
- qu'un régime court de radiothérapie (8 Gy x 1 ou 4 Gy x 5) soit administré aux patients présentant une compression médullaire et un mauvais pronostic vital (pointage de Tokuhashi de 0 à 8) (recommandation de grade B);
- qu'un régime long de radiothérapie (3 Gy x 10 ou 2,5 Gy x 15 ou 2 Gy x 20) soit administré aux patients présentant une compression médullaire inopérable et un bon pronostic vital (pointage de Tokuhashi de 9 à 15) (recommandation de grade B);
- qu'une chirurgie décompressive (comprenant une stabilisation spinale) suivie d'un régime long de radiothérapie (3 Gy x 10 ou plus) soit offerte aux patients ayant reçu un diagnostic de compression médullaire et présentant une seule lésion compressive, aucun déficit moteur complet depuis plus de 48 heures, un bon statut de performance accompagné d'une instabilité spinale, d'une compression causée par le déplacement d'un fragment vertébral ou d'au moins un symptôme neurologique (y compris la douleur) (recommandation de grade B);
- que les patients considérés pour une procédure chirurgicale aient une espérance de vie d'au moins 3 à 6 mois (recommandation de grade D).

**Algorithme de traitement**

En se basant sur ces recommandations, le CEPO propose l'algorithme de traitement présenté en page suivante :



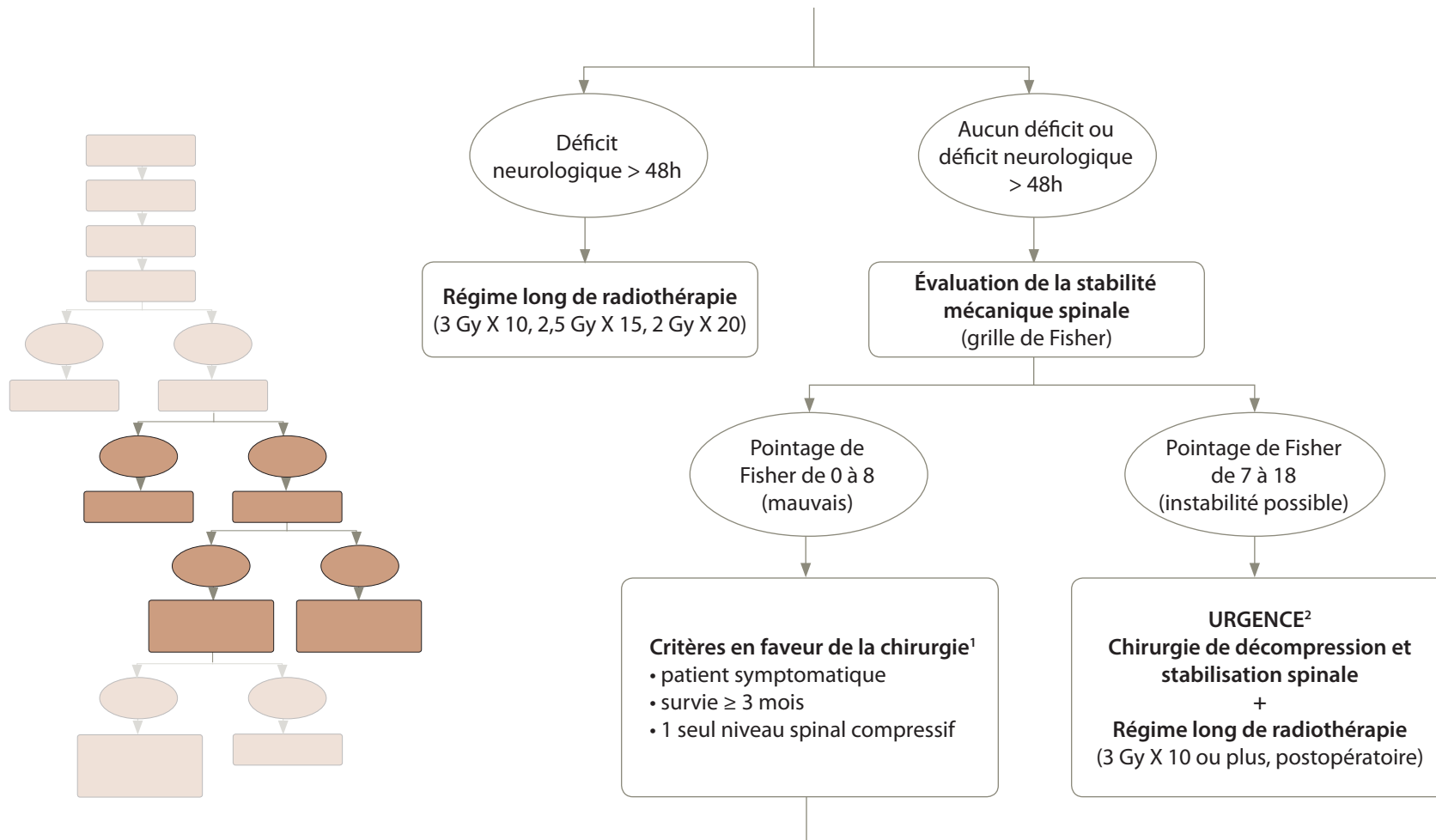
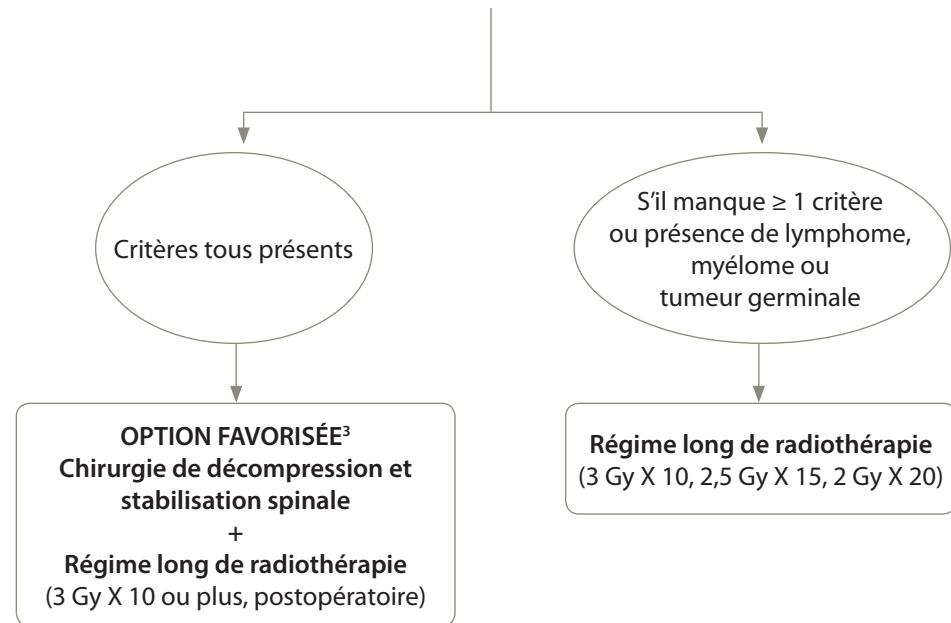
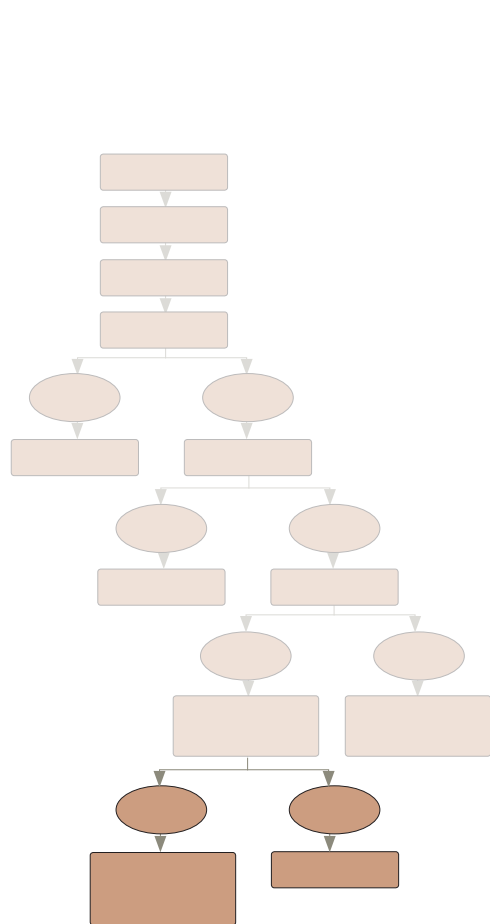


TABLE DES MATIÈRES  
 ALGORITHMES  
 RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
**DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION**  
 PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
 ANNEXE  
 RÉFÉRENCES

### 3.11

### SOINS DE SOUTIEN





En 2014, Thirion et coll. ont publié un abrégé présentant les résultats de l'étude ICORG 05-03 portant sur l'utilisation de deux protocoles de radiothérapie externe pour le traitement de la compression médullaire d'origine cancéreuse chez des patients pour qui la décompression chirurgicale n'était pas envisagée [867]. L'étude évaluait la non-infériorité d'un protocole de 10 Gy en une fraction à un protocole de 20 Gy en 5 fractions pour l'impact sur le score de mobilité à 5 semaines comme critère d'évaluation primaire (n = 116, 76 patients vivants à 5 semaines évaluables; cancer de la prostate : 24 %). Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus pour ce paramètre et pour d'autres critères d'évaluation secondaires. Ces résultats démontrent que les changements moyens du score de mobilité et du score de fonction sphinctérienne obtenus avec le protocole de 10 Gy en une fraction sont non inférieurs à ceux obtenus avec un protocole de 20 Gy en 5 fractions. Deux événements de toxicité de grade 3 (un aigu et un tardif) sont survenus dans le groupe 20 Gy, et aucun n'a été observé dans le groupe 10 Gy. Les auteurs concluent qu'en ce qui a trait à la mobilité, le protocole de 10 Gy en une fraction est au moins équivalent à celui de 20 Gy en 5 fractions et que, pour des patients comparables à ceux inclus dans l'étude (pas de détails dans l'abrégé), le protocole à fraction unique devrait être considéré.

**Principaux résultats de deux protocoles de radiothérapie externe pour le traitement de la compression médullaire**

Critère d'évaluation		10 Gy/1 fx	20 Gy/5 fx	Différence moyenne du score (IC 95 %)
Changement de la mobilité à 5 semaines	Réponse globale (amélioration + stabilisation)	68,4 %	78,9 %	s.o.
	Amélioration	10,5 %	10,5 %	s.o.
	Stabilisation	57,9 %	68,4 %	s.o.
	Changement moyen du score	- 0,29	- 0,08	- 0,21 (-0,56 à 0,14)
Fonction urinaire à 5 semaines	Réponse globale (amélioration + stabilisation)	75,7 %	86,8 %	s.o.
	Amélioration	10,8 %	2,6 %	s.o.
	Stabilisation	64,9 %	84,2 % <sup>1</sup>	s.o.
	Changement moyen du score de la fonction sphinctérienne	- 0,22	- 0,16	- 0,06 (-0,44 à 0,32)
Survie médiane sans détérioration de la mobilité		1,4 mois	1,4 mois	s.o.
Survie globale médiane		4 mois	4 mois	s.o.

Gy : gray; fx : fraction; s.o. : sans objet.

1. Nombre incomplet dans l'abrégié (84%), complété ici en fonction de la réponse globale.

Les résultats en gras : non-infériorité démontrée (intervalle de confiance à 95 % à l'intérieur de la marge de non-infériorité de + 0,4).

### **TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE**

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et qui présentent une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire est recommandée. Les données sont, à ce jour, insuffisantes pour appuyer l'utilisation du fondaparinux pour le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints d'un cancer. La thrombose est une complication commune chez les patients atteints d'un cancer [868]. L'habileté naturelle du corps à produire des anticoagulants est souvent altérée chez les patients atteints d'un cancer. La chirurgie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie peuvent aussi augmenter le risque de thromboembolie veineuse [868].

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration a évalué l'efficacité de l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) et de l'héparine non fractionnée (HNF, héparine) pour le traitement initial de thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer (n = 1 016, 13 études, type de cancer non spécifié) [869]. Une réduction de la mortalité à trois mois a été observée chez les patients traités avec HFPM comparativement aux patients traités avec HNF (11 études; RR = 0,71 [IC 95 % : 0,52-0,98], p = 0,04). Aucune différence significative de récurrence de thromboembolies veineuses n'a été démontrée entre les patients traités avec HFPM et ceux avec HNF (3 études; RR = 0,78 [IC 95 % : 0,29-2,08], p = 0,62). Les auteurs ont aussi inclus une étude de niveau de preuve modéré comparant la daltéparine et la tinzaparine.

Aucune différence significative n'a été démontrée entre ces traitements en ce qui a trait à la mortalité, la récurrence de thromboembolie veineuse et les saignements majeurs ou mineurs (mortalité : RR = 0,86 [IC 95 % : 0,43-1,73]; récurrence : RR = 0,44 [IC 95 % : 0,09-2,16]; saignements majeurs : RR = 2,19 [IC 95 % : 0,20-23,42]; saignements mineurs : RR = 0,82 [IC 95 % : 0,30-2,21]). Seulement deux études répertoriées par cette méta-analyse ont comparé l'efficacité du fondaparinux avec celle de l'héparine IV. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à la mortalité et à la récurrence d'une thromboembolie veineuse (type de cancer non spécifié; mortalité : RR = 1,27 [IC 95 % : 0,88-1,84]; thromboembolies : RR = 0,95 [IC 95 % : 1,57-1,60]) [870, 871]. Les risques de biais soulevés ont été les suivis incomplets et le devis ouvert. Par ailleurs, l'étude CLOT a démontré que la daltéparine était plus efficace que la warfarine pour la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients atteints d'un cancer et ayant déjà souffert d'une thromboembolie aiguë symptomatique ou d'une embolie pulmonaire (cancer du tractus gastro-urinaire : 14 %; HR = 0,48, p = 0,002) [872].

Chez les patients atteints d'un cancer, l'ASCO recommande l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire pour le traitement de la thromboembolie veineuse comparativement à l'héparine non fractionnée [873]. Selon l'ASCO, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire devraient être traitées de la même manière qu'une thromboembolie veineuse symptomatique [873].

### SOINS PALLIATIFS

**Il est recommandé d'offrir des soins palliatifs aux patients atteints d'un CPRC présentant des symptômes ou une qualité de vie réduite.** Les patients atteints d'un cancer de la prostate peuvent vivre pendant une longue période malgré une maladie avancée. Toutefois, certains problèmes associés au cancer et au vieillissement sont communs chez ces patients, tels les problèmes liés à la sexualité et à la fonction urinaire, la fatigue et la douleur. Les soins palliatifs ont pour objectif de réduire les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, d'offrir un soutien psychologique et d'assister dans les prises de décision, et ils ont le potentiel d'améliorer la qualité des soins tout en réduisant l'utilisation de services médicaux [874].

Aucune étude de phase III n'a évalué les effets des soins palliatifs spécifiquement chez les patients atteints d'un cancer de la prostate. Par ailleurs, une étude de phase III randomisée a démontré que des patients pour qui un diagnostic récent de cancer du poumon non à petites cellules et métastatique avait été fait et qui avaient reçu uniquement des soins oncologiques ont eu une qualité de vie inférieure, davantage de symptômes de dépression et une survie globale inférieure comparativement aux patients qui avaient reçu des soins palliatifs intégrés à leur traitement oncologique (n = 151; qualité de vie : échelle FACT-L : 91,5 contre 98, p = 0,03; symptômes de dépression : 38 % contre 16 %, p = 0,01; survie globale : 8,9 mois contre 11,6 mois, HR = 1,70 [IC 95 % : 1,14-2,54], p = 0,01) [875]. Les soins palliatifs consistaient en une adaptation des recommandations du National Consensus Project for Quality Palliative Care.

Le projet ENABLE II, une étude randomisée contrôlée, a évalué l'effet de l'administration de soins palliatifs comparativement aux soins usuels chez des patients ayant reçu récemment un diagnostic de cancer avancé (n = 322, [NCT00253383](#)) [876]. Les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal (41 %), du poumon (36 %), génito-urinaire (12 %) ou du sein (10 %) et ayant une espérance de vie d'environ un an ont constitué les sujets de l'étude. Les soins palliatifs administrés étaient basés sur le *Chronic Care Model* et consistaient en une approche éducative pour encourager le patient à se mobiliser, à se prendre en charge et favoriser son autonomie, en plus d'un suivi mensuel par une infirmière spécialisée en soins palliatifs. Les patients qui recevaient les soins usuels étaient autorisés à utiliser tous les services de soins de soutien, sans restriction. Un score de qualité de vie (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care* [FACIT-Pal], score entre 1 et 184) supérieur ainsi qu'un score d'humeur dépressive (*Center for Epidemiological Study-Depression Scale* [CES-D], score entre 0 et 60) plus faible ont été observés chez les patients recevant des soins palliatifs comparativement aux patients recevant les soins usuels (effet estimé [soins palliatifs moins soins usuels] sur la qualité de vie : 4,6, p = 0,02 et sur l'humeur dépressive : -1,8, p = 0,02). D'autres petites études suggèrent aussi un effet bénéfique des soins palliatifs sur le traitement des symptômes et la satisfaction du patient [358, 877].

L'ASCO et le CCO indiquent que des soins palliatifs devraient être offerts à tous les patients atteints d'un CPRC métastatique, particulièrement à ceux présentant des symptômes ou ceux ayant une qualité de vie réduite, indépendamment du type de traitement reçu [769].



# PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
**PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES**  
ANNEXE  
RÉFÉRENCES

---

Les protocoles de chimiothérapie ont été préparés par le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux puis entérinés par le CEPO. Cette information peut être trouvée sur le site du GEOQ ([www.geoq.com](http://www.geoq.com)). De plus, le site propose les guides d'administration, les fiches de conseils destinés aux patients et une prescription pour certains des traitements présentés. Nous affichons ci-dessous quelques-uns des protocoles les plus utilisés.

### **Hormonothérapie**

Abiratérone (Zytiga<sup>MC</sup>)

Enzutatamide (Xtandi<sup>MC</sup>)

Flutamide (Euflex<sup>MC</sup>)

Nilutamide (Anandron<sup>MC</sup>)

Bicalutamide (Casodex<sup>MC</sup>)

Cyprotérone (Androcur<sup>MC</sup>)

Goséréline acetate (Zoladex<sup>MC</sup>)

Leuprolide (Lupron<sup>MC</sup>)

### **Chimiothérapie**

Prednisone + Cabazitaxel

Docetaxel + Prednisone (TAX 327)

Mitoxantrone + Prednisone

### **Autres**

Denosumab (cancer de la prostate avec métastases osseuses)

TABLE DES MATIÈRES  
 ALGORITHMES  
 RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
 DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
**PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES**  
 ANNEXE  
 RÉFÉRENCES

**HORMONOTHÉRAPIE**

**Abiratérone (Zytiga<sup>MC</sup>)**

<b>Abiratérone (Zytiga<sup>MC</sup>)</b>		
Prednisone	5 mg PO	BID
Acétate d'abiratérone	1000 mg PO	DIE
Cycle de 28 jours		
<a href="#">NEJM 12/2012, Lancet 10/2012, NEJM 05/2011</a>		

**Enzalutamide (Xtandi<sup>MC</sup>)**

<b>Enzalutamide (Xtandi<sup>MC</sup>)</b>		
Enzalutamide	160 mg PO	DIE
En continu, jusqu'à progression de la maladie confirmée par radiographie		
<a href="#">NEJM 09/2012</a>		

**Flutamide (Euflex<sup>MC</sup>)**

<b>Flutamide (Euflex<sup>MC</sup>)</b>		
Flutamide	250 mg PO	TID

**Nilutamide (Anandron<sup>MC</sup>)**

<b>Nilutamide (Anandron<sup>MC</sup>)</b>		
Nilutamide	300 mg x 1 mois, puis 150 mg PO	DIE

**Bicalutamide (Casodex<sup>MC</sup>)**

<b>Bicalutamide (Casodex<sup>MC</sup>)</b>		
Bicalutamide	50 mg PO	DIE
Parfois à haute dose (200 mg die, <a href="#">JCO 08/97</a> ) pour tumeur androgéno-indépendante/Hormono-dépendante (2 <sup>e</sup> ligne)		

**Cyprotérone (Androcur<sup>MC</sup>)**

<b>Cyprotérone (Androcur<sup>MC</sup>)</b>		
Cyproterone	150 mg PO	DIE

**Goséréline acétate (Zoladex<sup>MC</sup>)**

<b>Goséréline acétate (Zoladex<sup>MC</sup>)</b>		
Goséréline	3,6 mg SC	q 4 semaines
OU		
Goséréline	10,8 mg SC	q 12 semaines

**Leuprolide (Lupron<sup>MC</sup>)**

<b>Leuprolide (Lupron<sup>MC</sup>)</b>		
Leuprolide	7,5 mg IM	q 4 semaines
OU		
Leuprolide	22,5 mg IM	q 12 semaines
	30 mg IM	q 16 semaines



TABLE DES MATIÈRES  
 ALGORITHMES  
 RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
 DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
**PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES**  
 ANNEXE  
 RÉFÉRENCES

**CHIMIOTHÉRAPIE**

**Prednisone + Cabazitaxel**

<b>Prednisone + Cabazitaxel</b>		
Prednisone	10 mg PO	DIE
Cabazitaxel	25 mg/m <sup>2</sup> IV en 1 heure	J1
Cycle de 21 jours		
<a href="#">Lancet 10/2010</a>		

**Docetaxel + Prednisone (TAX 327)**

<b>Docetaxel + Prednisone</b>		
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Prednisone	5 mg PO	BID en continu
Cycles aux 3 semaines (ad 10 cycles)		
<a href="#">NEJM 10/2004</a>		

**Mitoxantrone+ Prednisone**

<b>Mitoxantrone + Prednisone</b>		
Mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup> IV	q 3 semaines
Prednisone	5 mg PO	BID en continu
<a href="#">JCO 06/1996</a>		

TABLE DES MATIÈRES

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES**

ANNEXE

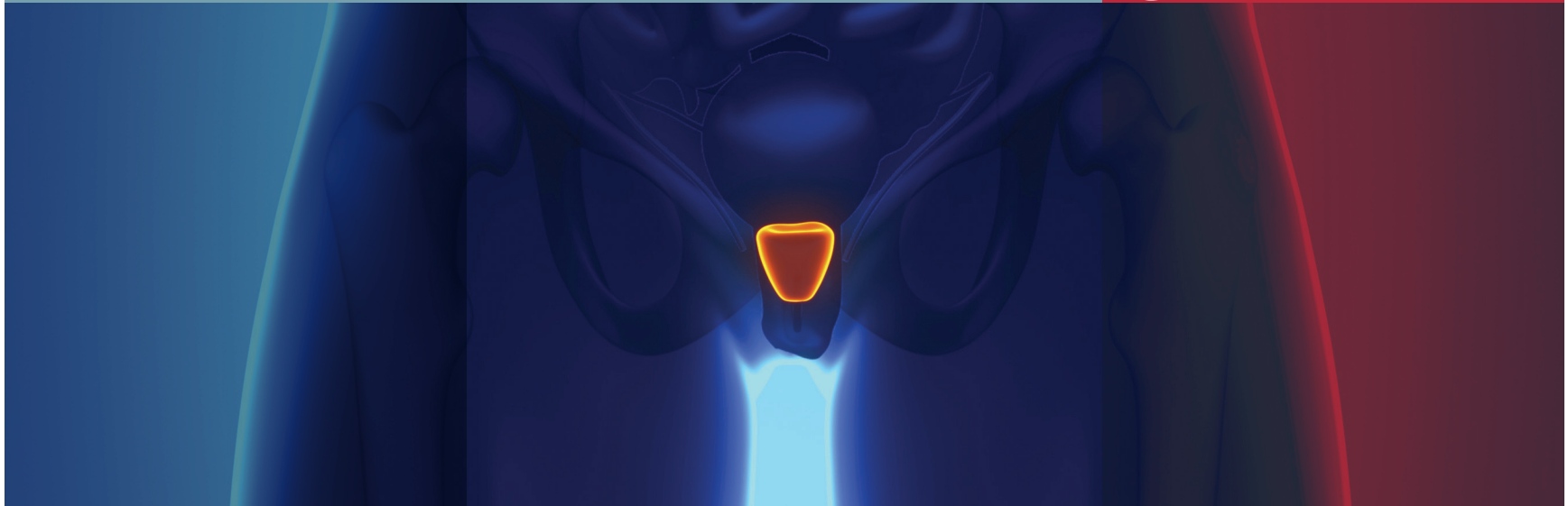
RÉFÉRENCES

---

## AUTRES

### Denosumab (cancer de la prostate avec métastases osseuses)

Denosumab – cancer de la prostate avec métastases osseuses		
Denosumab	120 mg SC	1 q 4 semaines
Calcium	500 mg	die
Vitamine D	400 UI	die
En continu		
<a href="#">Lancet 03/2011</a>		



## ANNEXE

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

## **PROTOCOLE POUR L'EXAMEN DES SPÉCIMENS PROVENANT DE PATIENTS ATTEINTS D'UN CARCINOME INFILTRANT DE LA PROSTATE**

Une mise à jour du protocole du CAP a été faite au mois de juin 2012 [60]. La traduction du protocole du CAP par la DQC, soutenue par le comité ministériel d'anatomopathologie, est attendue en 2015.

### **Procédures**

Biopsie à l'aiguille

Résection transurétrale de la prostate (RTUP), prélèvements d'énucléation (prostatectomie subtotale)

Prostatectomie radicale

### **Auteurs**

Ce protocole est une adaptation de la version du 1<sup>er</sup> février 2011 développée par les membres du comité sur le cancer du College of American Pathologists (CAP). Le CAP a donné son autorisation pour l'utilisation de ses protocoles afin qu'ils puissent servir de base aux travaux en cours au Québec. Cette version est basée sur la 7<sup>e</sup> édition de la classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union for International Cancer Control (UICC).

Ce protocole a fait l'objet d'une validation le 13 septembre 2011 par des cliniciens québécois experts dans le domaine. Les modifications apportées ont par la suite été entérinées par le Comité consultatif en anatomopathologie de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux à l'occasion d'une rencontre tenue le 5 octobre 2011.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Membres du Groupe de travail pour la validation du protocole**

Louis R. Bégin, anatomopathologiste à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et président

Jim Boulanger, Direction québécoise du cancer, MSSS

Fadi Brimo, anatomopathologiste au Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Mathieu Latour, anatomopathologiste au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

André-Guy Martin, radio-oncologue au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Fred Saad, urologue au CHUM

Simon Tanguay, urologue au CUSM

François Vincent, radio-oncologue au Centre de santé et de services sociaux (CSSS) de Trois-Rivières et représentant du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Membres du Comité consultatif en anatomopathologie**

Bernard Têtu, anatomopathologiste au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHAUQ) et président

Louis R. Bégin, anatomopathologiste à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et représentant du RUIS de l'Université de Montréal

Chantal Bernard, anatomopathologiste au Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et représentante du RUIS de l'Université McGill

Jim Boulanger, Direction québécoise du cancer, MSSS

Micheline Fauvel, représentante du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)

Normand Gervais, chirurgien au CSSS de Rivière-du-Loup et représentant du CEPO

Bruno Houde, technologiste médical au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et représentant de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec

Mélanie Kavanagh, Direction québécoise du cancer, MSSS, coordonnatrice

Sylvain Mailhot, anatomopathologiste au CSSS de Rimouski-Neigette et représentant du Comité d'assurance qualité en pathologie du LSPQ

Edmond Rizcallah, anatomopathologiste au CHUS et représentant du RUIS de l'Université de Sherbrooke

Pierre-Paul Turgeon, anatomopathologiste au CSSS du Haut-Richelieu–Rouville et représentant de l'Association des pathologistes du Québec

Le CAP présente ces protocoles dans le but d'aider les anatomopathologistes à fournir de l'information clinique pertinente et utile lors de la communication des résultats de l'examen des prélèvements chirurgicaux. Le CAP considère les éléments de compte rendu dans les sections « Sommaire d'un cas chirurgical de cancer (liste de vérification) » des divers protocoles comme des éléments essentiels du rapport de pathologie. Cependant, la manière d'exposer ces éléments demeure à la discrétion de chaque anatomopathologiste, selon les préférences cliniques, la politique institutionnelle et la pratique individuelle.

---

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

## **SOMMAIRE D'UN CAS CHIRURGICAL DE CANCER (LISTE DE VÉRIFICATION)**

CARCINOME INFILTRANT DE LA PROSTATE : biopsie à l'aiguille

### **NOTE IMPORTANTE**

Les items marqués d'un astérisque ne sont pas obligatoires. Ceux-ci peuvent avoir une importance clinique, mais ils ne sont pas encore validés ou régulièrement utilisés dans la prise en charge des patients. Autrement, les données nécessaires peuvent ne pas être disponibles pour l'anatomopathologiste au moment de l'évaluation pathologique du prélèvement.

Remarque : cocher un seul item, sauf indication contraire.

---

Les patrons (*patterns, grades*), le score de Gleason ainsi que les mesures de l'étendue de la tumeur doivent être documentés pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique). Pour ce faire, on fournit les renseignements essentiels relatifs au prélèvement au moyen de courtes lignes de diagnostic telles que « adénocarcinome infiltrant; patrons de Gleason 3 + 4 = score 7; présent dans 1 cylindre sur 2, 20 % du cylindre; 4 mm de longueur ».

[se reporter aux notes explicatives]

---

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Données sociodémographiques**

Nom de famille : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Sexe : \_\_\_\_\_ féminin

\_\_\_\_\_ masculin

Numéro d'assurance maladie : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_

Municipalité : \_\_\_\_\_

No de dossier médical : \_\_\_\_\_

### **Type histologique pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique) (Note A)**

\_\_\_ Adénocarcinome (acinaire, du type usuel, sans autre précision)

\_\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

### **Grade histologique pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique) (Note B)**



TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Patron de Gleason**

[Si trois patrons sont présents, utiliser le patron prédominant et le patron au degré de malignité le plus élevé par rapport aux deux autres.]

\_\_\_ Sans objet

\_\_\_ Impossible à déterminer

Patron primaire (prédominant)

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

Patron secondaire (patron restant au degré de malignité le plus élevé)

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

Score de Gleason : \_\_\_\_\_

---

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Quantification de la tumeur pour chaque prélèvement positif (récipient, c.-à-d. site biopsique) (Note C)**

Nombre de cylindres positifs : \_\_\_\_

Nombre total de cylindres : \_\_\_\_

et

Proportion (pourcentage) de tissu prostatique occupé par la tumeur : \_\_\_\_ %

ou

Nombre de cylindres positifs : \_\_\_\_

Nombre total de cylindres : \_\_\_\_

et

Millimètres linéaires totaux du carcinome : \_\_\_\_ mm

Millimètres linéaires totaux du tissu : \_\_\_\_ mm

ou

Nombre de cylindres positifs : \_\_\_\_

Nombre total de cylindres : \_\_\_\_

et

Proportion (pourcentage) de tissu prostatique occupé par la tumeur : \_\_\_\_ %

et

Millimètres linéaires totaux du carcinome : \_\_\_\_ mm

Millimètres linéaires totaux du tissu : \_\_\_\_ mm

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Infiltration du tissu adipeux périprostatique (documenter si décelée) (Note D)**

- \*\_\_ Non décelée
- \_\_\_ Présente

**Infiltration des vésicules séminales (documenter si décelée) (Note D)**

- \*\_\_ Non décelée
- \_\_\_ Présente

**Invasion angiolymphatique (documenter si décelée)**

- \*\_\_ Non décelée
- \_\_\_ Présente
- \*\_\_ Indéterminée

**Invasion périneurale (documenter si décelée) (Note E)**

- \*\_\_ Non décelée
  - \_\_\_ Présente
-

TABLE DES MATIÈRES

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

**ANNEXE**

RÉFÉRENCES

---

**\*Autres lésions décelées (cocher toutes les réponses qui s'appliquent)**

\*\_\_ Aucune autre lésion décelée

\*\_\_ Néoplasie intra-épithéliale prostatique de haut grade (NIP) (Note F)

\*\_\_ Adénose (hyperplasie adénomateuse atypique)

\*\_\_ Inflammation, préciser le type : \_\_\_\_\_

\*\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**\* Commentaires**

\* Les items marqués d'un astérisque ne sont pas obligatoires. Ceux-ci peuvent avoir une importance clinique, mais ils ne sont pas encore validés ou régulièrement utilisés dans la prise en charge des patients.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **SOMMAIRE D'UN CAS CHIRURGICAL DE CANCER (LISTE DE VÉRIFICATION)**

CARCINOME INFILTRANT DE LA PROSTATE : résection transurétrale de la prostate (RTUP), prélèvement d'énucléation (prostatectomie subtotale)

#### **NOTE IMPORTANTE**

Les items marqués d'un astérisque ne sont pas obligatoires. Ceux-ci peuvent avoir une importance clinique, mais ils ne sont pas encore validés ou régulièrement utilisés dans la prise en charge des patients. Autrement, les données nécessaires peuvent ne pas être disponibles pour l'anatomopathologiste au moment de l'évaluation pathologique du prélèvement.

Remarque : cocher un seul item, sauf indication contraire.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Données sociodémographiques du patient (cette section sera remplie ultérieurement)**

**Procédure**

- \_\_\_ Résection transurétrale de la prostate (Note G)
- \_\_\_ Énucléation
- \_\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_
- \_\_\_ Non précisée

**Taille du prélèvement**

Poids : \_\_\_ g  
Taille (prélèvements d'énucléation seulement) : \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

**Type histologique (Note A)**

- \_\_\_ Adénocarcinome (acinaire, du type usuel, sans autre précision)
- \_\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**Grade histologique (Note B)**

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Patron de Gleason**

*[Si trois patrons sont présents, utiliser le patron prédominant et le patron au degré de malignité le plus élevé par rapport aux deux autres.]*

\_\_\_ Sans objet

\_\_\_ Impossible à déterminer

Patron primaire (prédominant)

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

Patron secondaire (patron restant au degré de malignité le plus élevé)

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

Score de Gleason : \_\_\_\_\_

---

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Quantification de la tumeur : prélèvements RTUP (Note C)**

Proportion (pourcentage) de tissu prostatique occupée par la tumeur : \_\_\_\_\_ %

\_\_\_ Tumeur découverte de manière fortuite par histologie dans moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason 2 à 6 (cT1a)

\_\_\_ Tumeur découverte de manière fortuite par histologie dans plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason 7 à 10 peu importe le % (cT1b)

\*Nombre de fragments (copeaux) positifs : \_\_\_\_\_

\*Nombre total de fragments (copeaux) : \_\_\_\_\_

### **Quantification de la tumeur : prélèvements d'énucléation (Note C)**

Proportion (pourcentage) de tissu prostatique occupée par la tumeur : \_\_\_\_\_ %

\*Taille de la tumeur (nodule dominant, si présent) :

\*Dimension dans son plus grand diamètre : \_\_\_\_\_ cm

\*Autres dimensions : \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

### **Invasion angiolymphatique (documenter si décelée)**

\* \_\_ Non décelée

\_\_\_ Présente

\* \_\_ Indéterminée



TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**\*Invasion périneurale (Note E)**

\*\_\_ Non décelée

\*\_\_ Présente

**\*Autres lésions décelées (choisir toutes les réponses qui s'appliquent)**

\*\_\_ Aucune autre lésion décelée

\*\_\_ Néoplasie intra-épithéliale prostatique de haut grade (NIP) (Note F)

\*\_\_ Adénose (hyperplasie adénomateuse atypique)

\*\_\_ Hyperplasie nodulaire

\*\_\_ Inflammation, préciser le type : \_\_\_\_\_

\*\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**\*Commentaires**

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **SOMMAIRE D'UN CAS CHIRURGICAL DE CANCER (LISTE DE VÉRIFICATION)**

CARCINOME INFILTRANT DE LA PROSTATE : prostatectomie radicale

#### **NOTE IMPORTANTE**

Les items marqués d'un astérisque ne sont pas obligatoires. Ceux-ci peuvent avoir une importance clinique, mais ils ne sont pas encore validés ou régulièrement utilisés dans la prise en charge des patients. Autrement, les données nécessaires peuvent ne pas être disponibles pour l'anatomopathologiste au moment de l'évaluation pathologique du prélèvement.

Remarque : cocher un seul item, sauf indication contraire.

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Données sociodémographiques du patient (cette section sera remplie ultérieurement)**

**Procédure (Note G)**

- Prostatectomie radicale
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_
- Non précisée

**Taille de la prostate**

Poids : \_\_\_\_\_ g  
Taille : \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

**Échantillonnage ganglionnaire**

- Absence de ganglions lymphatiques
- Dissection des ganglions lymphatiques pelviens

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Type histologique (Note A)**

- \_\_\_ Adénocarcinome (acinaire, du type usuel, sans autre précision)
- \_\_\_ Adénocarcinome canalaire de la prostate
- \_\_\_ Adénocarcinome mucineux (colloïde)
- \_\_\_ Adénocarcinome à cellules en bague
- \_\_\_ Carcinome adénoquameux
- \_\_\_ Carcinome à petites cellules
- \_\_\_ Carcinome sarcomatoïde
- \_\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**Grade histologique (Note B)**

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Patron de Gleason**

*[Si trois patrons sont présents, inscrire dans le rapport le patron prédominant et le second patron en importance; un patron tertiaire devrait être noté s'il présente un degré de malignité plus élevé que les deux premiers patrons, bien qu'il ne soit pas comptabilisé (intégré) dans le score de Gleason.]*

\_\_\_ Sans objet

\_\_\_ Impossible à déterminer

Patron primaire

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

Patron secondaire

\_\_\_ Patron 1

\_\_\_ Patron 2

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

Patron tertiaire

\_\_\_ Patron 3

\_\_\_ Patron 4

\_\_\_ Patron 5

\_\_\_ Sans objet

Score de Gleason : \_\_\_\_

**Quantification de la tumeur (Note C)**

Proportion (pourcentage) de la prostate occupée par la tumeur : \_\_\_\_ %

et/ou

Dimension de la tumeur (nodule dominant [*index tumor*], si présent) :

Dimension dans son plus grand diamètre : \_\_\_\_ cm

\*Autres dimensions : \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Extension extraprostatique (cocher toutes les réponses qui s'appliquent) (Note H)**

Non décelée

Présente

Focale

\*Préciser le ou les sites : \_\_\_\_\_

Non focale (établie, extensive)

\*Préciser le ou les sites : \_\_\_\_\_

Indéterminée

**Infiltration des vésicules séminales (infiltration de la paroi musculaire requise) (Note D)**

Non décelée

Présente

Absence de vésicules séminales

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Marges (choisir tous les items qui s'appliquent) (Notes I et J)**

- Impossible à évaluer
- \*  Glandes bénignes à la marge chirurgicale (incision intraprostatique / *capsulaire*)
- Marges non atteintes par le carcinome
- Marges atteintes par le carcinome
- \*  Unifocale
- \*  Multifocale
- Apicale
- Col vésical
- Antérieure
- Latérale
- Postérolatérale (*bouquet vasculonerveux*)
- Postérieure
- Autres, préciser : \_\_\_\_\_



TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

**Effet du traitement sur le carcinome (choisir toutes les réponses qui s'appliquent)**

- \_\_\_ Non décelé
- \_\_\_ Effet de radiothérapie observé
- \_\_\_ Effet d'hormonothérapie observé
- \_\_\_ Effet de thérapies autres observé, préciser lesquelles : \_\_\_\_\_

**Invasion angiolymphatique**

- \_\_\_ Non décelée
- \_\_\_ Présente
- \_\_\_ Indéterminée

**\*Invasion périneurale (Note E)**

- \* \_\_ Non décelée
- \* \_\_ Présente

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

Classification pathologique (pTNM, 7<sup>e</sup> version) (Note K)

**Descripteurs TNM (requis seulement s'il s'applique) (choisir toutes les réponses qui s'appliquent)**

\_\_\_ m (multiple)

\_\_\_ r (récidive)

\_\_\_ y (post-traitement)

**Tumeur primitive (pT)**

\_\_\_ Non décelée

\_\_\_ pT2 : limitée à la prostate

\* \_\_ pT2a : unilatérale, limitée à la moitié d'un côté ou moins

\* \_\_ pT2b : unilatérale, avec atteinte de plus de la moitié d'un côté mais non les deux côtés

\* \_\_ pT2c : atteinte bilatérale

\_\_\_ pT3 : extension extraprostatique

\_\_\_ pT3a : extension extraprostatique et/ou envahissement microscopique du col vésical

\_\_\_ pT3b : infiltration des vésicules séminales

\_\_\_ pT4 : infiltration du rectum, des muscles releveurs et/ou du plancher pelvien (Note J)

*[Remarque : il n'y a pas de classification pathologique T1. La subdivision de lésions de type pT2 est problématique et sa signification pronostique n'a pas été établie.]*

---

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Ganglions lymphatiques régionaux (pN)**

\_\_\_ pNX : impossible à évaluer

\_\_\_ pN0 : absence de métastases ganglionnaires régionales

\_\_\_ pN1 : métastases dans un ou des ganglions régionaux

Préciser :

Nombre de ganglions examinés : \_\_\_\_\_

Nombre de ganglions atteints : \_\_\_\_\_

Diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire : \_\_\_\_\_ mm

### **Métastases à distance (pM)**

\_\_\_ Sans objet

\_\_\_ pM1 : métastases à distance

\_\_\_ pM1a : ganglions lymphatiques non régionaux)

\_\_\_ pM1b : os

\_\_\_ pM1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

*[Remarque : en présence de multiples sites de métastases, inscrire la catégorie la plus avancée (pM1c).]*

---

TABLE DES MATIÈRES

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

**ANNEXE**

RÉFÉRENCES

---

**\* Autres lésions décelées (choisir toutes les réponses qui s'appliquent)**

\*\_\_ Aucune autre lésion décelée

\*\_\_ Néoplasie intra-épithéliale prostatique de haut grade (NIP) (Note F)

\*\_\_ Adénose (hyperplasie adénomateuse atypique)

\*\_\_ Hyperplasie nodulaire

\*\_\_ Inflammation, préciser le type : \_\_\_\_\_

\*\_\_ Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**\*Études additionnelles**

\*Préciser : \_\_\_\_\_

\*\_\_ Non réalisées

**\*Commentaires**

## NOTES EXPLICATIVES

### Note A. Type histologique

Ce protocole s'applique seulement aux carcinomes de la prostate. On recommande la classification histologique indiquée ci-dessous [1]. Toutefois, le présent protocole n'exclut pas l'utilisation d'autres systèmes de classification ou types histologiques. On doit indiquer, si possible, toute combinaison de types histologiques observée.

### Classification histologique des carcinomes de la prostate

Adénocarcinome (acinaire, du type usuel, sans autre précision)

Variantes particulières de l'adénocarcinome et autres carcinomes :

- Adénocarcinome canalaire de la prostate
- Adénocarcinome mucineux (colloïde)
- Adénocarcinome à cellules en bague\*
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome épidermoïde\*\*
- Carcinome à cellules basales et carcinome adénoïde kystique\*\*
- Carcinome urothélial (à cellules transitionnelles)\*\*
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome sarcomatoïde
- Carcinome de type *lymphoépithéliome*\*\*

\* La dénomination adénocarcinome à cellules en bague (*signet ring cell*) requiert des cellules avec un contenu cytoplasmique mucineux et non pas seulement des lumières intracytoplasmiques.

\*\* Le présent protocole n'est pas applicable à ces carcinomes.

### Note B. Score de Gleason

On recommande l'utilisation du système de Gleason pour évaluer tout prélèvement prostatique avec présence d'adénocarcinome, à l'exception de ceux présentant une réponse au traitement, généralement dans la mise en place d'un traitement anti-androgène [2,3]. Le score de Gleason est un paramètre important des nomogrammes, tels que les nomogrammes de Kattan [4,5] et les tableaux de Partin [6], qui guident le choix du traitement. Les lecteurs peuvent se reporter aux recommandations d'une conférence de consensus sur l'utilisation actuelle du système de Gleason [7]. Pour établir le score de Gleason, on additionne le patron (synonyme : *pattern*) primaire (patron prédominant en termes d'atteinte quantitative / de surface) et le patron secondaire (patron de deuxième prédominance). En l'absence de patron de Gleason secondaire, on double le patron primaire pour obtenir le score de Gleason. On doit mentionner les patrons primaire et secondaire en plus du score de Gleason [p. ex. : 7 (3 + 4) ou 7 (4 + 3)].

On doit attribuer un score de Gleason pour chaque prélèvement positif (réceptif, c.-à-d. site biopsique). Par ailleurs, de façon facultative, on peut aussi donner un score de Gleason pour chaque cylindre positif reconnaissable (non fragmenté) dans un même réceptif (c.-à-d. site biopsique).

Dans le cas du prélèvement d'une **biopsie à l'aiguille** présentant un patron secondaire mineur (< 5 % de la tumeur) de malignité plus élevée, on consigne également ce dernier résultat. Par exemple, on doit consigner un score de Gleason 7 (3 + 4) pour un prélèvement incluant un patron 3 à > 95 % et un patron 4 à < 5 %. Par ailleurs, il n'est pas nécessaire de le faire si le patron secondaire mineur (< 5 %) est de malignité moins élevée. Par exemple, on

doit consigner un score de Gleason 8 (4 + 4) pour un prélèvement incluant un patron 4 à > 95 % et un patron 3 à < 5 %.

Dans le cas de prélèvements de biopsie à l'aiguille présentant plus de deux patrons où ni le patron primaire ni le patron secondaire n'est plus élevé, on doit retenir le patron prédominant et le patron à la malignité la plus élevée pour établir le score de Gleason. Par exemple, un patron 3 à 70-75 %, un patron 4 à 20-25 % et un patron 5 à < 5 % donnent un score de Gleason 8 (3 + 5). Cette méthode a été validée par une étude clinique majeure [8].

Des règles similaires s'appliquent aux prélèvements de résection transurétrale et d'énucléation.

La présence d'un patron tertiaire de Gleason est relativement fréquente dans **les spécimens de prostatectomie radicale**. On doit consigner au rapport la présence d'un patron tertiaire 5. Par exemple, en présence d'un patron primaire 3, d'un patron secondaire 4 et d'un patron 5 à < 5 %, on doit consigner un score de Gleason 7 (3 + 4) avec présence d'un patron tertiaire 5.

Pour les spécimens de prostatectomie radicale, on doit attribuer un score de Gleason au nodule prédominant (*index tumor*), s'il y a lieu. En présence de plus d'une tumeur distincte clairement décelée, on peut établir et consigner le score de Gleason de chacune ou, à tout le moins, établir et consigner le score de Gleason de la tumeur prédominante et/ou la plus significative. Par exemple, en présence d'une volumineuse tumeur de score 4 (2 + 2) dans la zone de transition et d'une tumeur distincte plus petite de score 8 (4 + 4) dans la zone périphérique, on doit consigner les deux résultats ou, sinon, inscrire le résultat le plus élevé et non la moyenne des deux résultats.

### **Note C. Quantification de la tumeur**

Il existe plusieurs méthodes d'estimation de la quantité de tissu tumoral dans les prélèvements/spécimens prostatiques [9-17]. Dans le cas des prélèvements de biopsies à l'aiguille, pour chaque prélèvement positif (récipient, c.-à-d. site biopsique), il est recommandé de mentionner le nombre de cylindres positifs au ratio du nombre total de cylindres, sauf si la fragmentation rend le décompte impossible. Il convient également de consigner la proportion estimée (pourcentage) de tissu prostatique atteint par la tumeur et/ou la longueur en millimètres de la tumeur. Cela dit, lorsque l'option du pourcentage seul est utilisée comme mesure quantitative de la tumeur, il est recommandé d'indiquer le pourcentage d'infiltration pour chaque cylindre s'il y a plus d'un cylindre reconnaissable (non fragmenté) dans le récipient (c.-à-d. site biopsique).

Dans le cas de la résection transurétrale, on doit toujours consigner la proportion (pourcentage) de tissu atteint par le carcinome. De façon facultative, on peut mentionner le nombre de fragments (copeaux) positifs et le ratio, ou pourcentage, de fragments positifs par rapport au nombre total de fragments.

Concernant la définition du stade cTib utilisée par l'anatomopathologiste, malgré la définition utilisée par l'*AJCC Cancer Staging Manual 7th edition*, elle prend en considération le score histologique de la tumeur, c.-à-d. toute tumeur ayant un score histologique de Gleason 7 à 10 indépendamment du pourcentage tumoral. Cette définition correspond à l'usage dans la pratique uro-oncologique en Amérique du Nord, basée sur l'étude phare de Cantrell BB et coll. (Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. « Pathological factors that influence prognosis in stage a prostatic cancer: the

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

influence of extent versus grade ». *The Journal of Urology* 1981;125:516-520), d'une part, et qui est recommandée dans plusieurs livres et monographies contemporains en anatomopathologie, d'autre part.

Pour les spécimens de prostatectomie radicale ou d'énucléation, on peut estimer approximativement le pourcentage de tissu atteint par la tumeur par simple inspection visuelle des lames histologiques. En outre, dans le cas de ces derniers spécimens, il peut également s'avérer possible de mesurer au moins deux dimensions pour le nodule tumoral dominant (*index tumor*) et/ou de mentionner le nombre de blocs atteints par la tumeur sur le nombre total de blocs prélevés.

#### **Note D. Extension extraprostatique dans les prélèvements de biopsie à l'aiguille**

On décèle parfois la présence de tissu adipeux périprostatique atteint par le carcinome dans les prélèvements de biopsie à l'aiguille [9]. On doit mentionner cette observation qui indique la présence d'une tumeur de stade pT3a selon la classification TNM. De même, on doit mentionner la présence (intentionnelle comme pour une biopsie dirigée ou non) de tissu de vésicule séminale atteint par le carcinome; cette observation est indicative d'une tumeur de stade pT3b. L'envahissement des vésicules séminales est défini par l'envahissement intrinsèque de la paroi musculaire [9, 18]. Cela dit, la distinction entre une composante tissulaire de vésicule séminale versus de canal éjaculatoire peut parfois s'avérer ardue sur la base d'un spécimen biopsique à l'aiguille. Il est important de ne pas confondre un canal éjaculatoire avec une vésicule séminale, puisque la présence de tissu carcinomateux dans le premier n'indique

pas une lésion de stade pT3b. En cas d'hésitation sur la nature précise des tissus présents (canal éjaculatoire versus vésicule séminale), on doit s'abstenir de formuler un diagnostic définitif d'infiltration de la vésicule séminale.

#### **Note E. Invasion périneurale**

Certaines études corrélatives sur la prostatectomie radicale établissent un lien entre la présence d'une invasion périneurale dans les biopsies à l'aiguille et l'extension extraprostatique dans le spécimen chirurgical; il reste toutefois à en dégager la signification pronostique [9, 14, 19-22]. D'autres études révèlent également que l'invasion périneurale est un facteur de risque indépendant dans la prédiction de résultats défavorables dans le cadre d'un traitement par radiothérapie externe [19], mais non dans le cadre d'un traitement par curiethérapie ou prostatectomie radicale [20]. Une analyse multifactorielle a remis toutefois en question la valeur de l'invasion périneurale comme facteur pronostique indépendant [22].

#### **Note F. Néoplasie intraépithéliale prostatique**

Le terme diagnostique « néoplasie intraépithéliale prostatique » (NIP), sauf s'il est qualifié, indique une NIP de haut grade. Il n'est pas recommandé de mentionner une NIP de bas grade dans le cadre diagnostique. On doit signaler la présence d'une NIP de haut grade isolée, c.-à-d. une NIP en l'absence de carcinome concomitant, dans tous les prélèvements biopsiques [9]. Par ailleurs, la mention d'une NIP de haut grade en présence d'un carcinome est facultative. Par le passé, la présence d'une NIP de haut grade isolée, c.-à-d. non en présence d'un

carcinome, représentait un facteur de risque pour la présence de carcinome dans les biopsies ultérieures; l'étendue du risque a cependant diminué et, dans certaines études, il s'est avéré nul, sauf si la présence d'une NIP de haut grade a été détectée dans de multiples cylindres biopsiques [23-26]. La mention d'une NIP de haut grade dans les spécimens de prostatectomie radicale est facultative.

**Note G. Soumission de tissu pour évaluation microscopique dans les cas de prélèvements de résection transurétrale et de prostatectomie radicale**

On doit soumettre dans leur intégralité, habituellement dans 6 à 8 cassettes, les prélèvements de résection transurétrale pesant 12 g ou moins [27]. Dans le cas de prélèvements de plus de 12 g, on soumet les 12 premiers grammes (6 à 8 cassettes) et on peut aussi soumettre une cassette pour chaque tranche de 5 g additionnelle.

En général, la sélection des fragments à soumettre est faite de façon aléatoire. Toutefois, on privilégie tout fragment plus ferme ou d'apparence jaune ou orangée ainsi que les plus petits fragments.

Si on décèle un carcinome insoupçonné dans les tissus examinés, touchant 5 % ou moins du matériel analysé, il est justifié de soumettre le reste des tissus pour examen microscopique, particulièrement dans le cas des patients plus jeunes.

Un spécimen de prostatectomie radicale est soumis de façon systématique, en totalité ou en partie [28, 29]. Dans le cas d'un prélèvement partiel pour une tumeur visible à l'œil nu, on doit soumettre la tumeur ainsi que le tissu périprostatique et les marges associées, de même que l'intégralité des marges

apicales et du col vésical ainsi que la jonction entre la prostate et chaque vésicule séminale. En l'absence de tumeur visible à l'œil nu, on peut adopter différentes méthodes de prélèvement systématique. Une des méthodes qui produit d'excellentes données pronostiques consiste à examiner la face postérieure de chaque coupe transversale ainsi qu'un bloc antérieur moyen de chaque côté [29]. Le prélèvement antérieur détecte les tumeurs T1c qui prennent naissance dans la zone de transition et s'étendent à la région antérieure. On doit soumettre à l'examen dans leur intégralité les marges apicales et du col vésical de même que la jonction entre la prostate et chaque vésicule séminale.

**Note H. Extension extraprostatique**

L'extension extraprostatique est le terme privilégié pour désigner la présence d'une composante tumorale s'étendant au-delà de la prostate [28, 30-32]. Une composante carcinomateuse dans le tissu adipeux constitue une extension extraprostatique. Une composante carcinomateuse dans le tissu conjonctif lâche au niveau ou au-delà du tissu adipeux, même sans contact direct entre les cellules tumorales et les adipocytes, indique une extension extraprostatique. On constate également la présence d'une extension extraprostatique en cas d'infiltration périneurale au niveau des bouquets vasculo-nerveux (aux angles postéro-latéraux du corps supérieur et de la base), même si le tissu adipeux périprostatique n'est pas atteint. On peut déterminer qu'il y a extension extraprostatique quand la tumeur s'étend au-delà des limites glandulaires normales de la prostate dans certains endroits pauvres en graisse, comme les régions antérieure ou apicale de la prostate ainsi que le col vésical. La détection



d'une extension extraprostatique s'avère souvent ardue dans les sections (coupes perpendiculaires) de la marge distale apicale. On peut parfois observer un nodule tumoral protubérant distinct, lequel est associé à une réaction stromale desmoplastique. Il est utile de consigner l'emplacement précis et le nombre de sites (blocs) avec preuve d'extension extraprostatique. On doit qualifier l'extension extraprostatique comme étant focale ou non focale. Une extension extraprostatique focale signale la présence de quelques glandes néoplasiques au-delà de la prostate ou un foyer tumoral au-delà de la prostate, mesurant moins de 1 champ microscopique à fort grossissement (400X) dans une ou deux sections [30], tandis qu'une extension extraprostatique non focale signifie une atteinte plus importante.

### Note I. Marges

On doit marquer à l'encre toute la surface de la prostate pour en évaluer les marges chirurgicales [28-36]. De manière générale, les marges chirurgicales doivent être considérées comme « négatives » si la tumeur n'apparaît pas à la marge marquée à l'encre et « positives » si les cellules tumorales y touchent. Une marge est dite négative quand la tumeur est située très près de la surface marquée à l'encre sans toutefois y toucher. On ne doit pas associer une marge chirurgicale positive à une extension extraprostatique. Les marges intraprostatiques peuvent être positives dans le contexte d'une incision intraprostatique/capsulaire (nommément les lésions pT2+; voir la figure 1) [28]. Dans un cas de marge chirurgicale positive, le pathologiste doit l'énoncer explicitement, même si cette donnée ne sert pas à la classification

pathologique. On doit consigner l'emplacement précis des marges positives en plus d'indiquer la présence d'extension extraprostatique ou d'incision intraprostatique pour chacune, avec indication de l'étendue de la positivité de la marge. À la conférence de consensus 2009 de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) sur la manipulation et la classification des spécimens de prostatectomie radicale, il a été recommandé de consigner l'étendue d'une marge positive en millimètres [40].

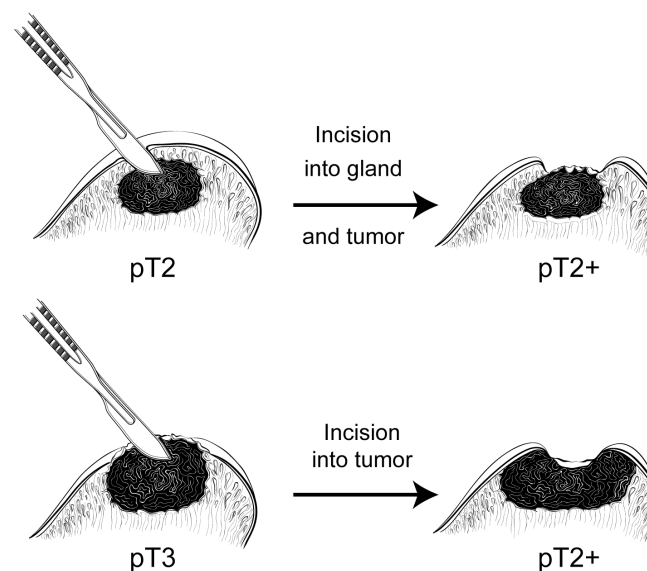


Figure 1. Une incision chirurgicale intraprostatique peut créer un stade pT2+ pour des lésions pT2 ou pT3.

### **Note J. Apex et col vésical**

On doit soigneusement examiner l'apex, puisqu'on observe fréquemment une marge positive [28-31] à ce site. La présence d'un composant tumoral dans le tissu musculosquelettique à l'apex ne constitue pas une extension extraprostatique. On doit soumettre la totalité de la marge chirurgicale de l'apex et du col vésical, préférablement au moyen d'une technique de section perpendiculaire. L'infiltration microscopique de fibres musculaires du col vésical (patron fasciculaire dense de muscle lisse sans composant glandulaire prostatique intrinsèque) dans un spécimen de prostatectomie radicale indique une lésion de stade pT3a [37].

### **Note K. TNM et groupements de stades**

Le protocole recommande l'adoption du système de classification TNM pour les carcinomes de la prostate de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) [38].

Par une convention de l'AJCC/UICC, la désignation « T » fait référence à une tumeur primitive qui n'a pas été traitée antérieurement. Le symbole « p » fait référence à la classification pathologique TNM par opposition à la classification clinique, et il se fonde sur un examen macroscopique et microscopique. Les lettres « pT » indiquent une résection de la tumeur primitive ou une biopsie suffisante pour permettre une évaluation de la plus haute catégorie « pT »; les lettres « pN » indiquent une ablation des ganglions lymphatiques suffisante pour permettre une validation de métastases ganglionnaires; et les lettres « pM » indiquent un examen microscopique d'une lésion à distance. La

---

classification clinique « cTNM » est généralement faite par le médecin traitant avant le traitement, au cours de l'évaluation initiale du patient ou lorsqu'il est impossible de déterminer la classification pathologique.

La classification pathologique est généralement réalisée après une résection chirurgicale de la tumeur primitive. Elle est fonction de la documentation pathologique sur l'étendue anatomique de la lésion, selon que la tumeur a été ou non complètement réséquée. Si une tumeur détectée par biopsie n'est pas réséquée pour une raison quelconque (p. ex. : lorsque la résection est techniquement impossible), mais que l'on peut confirmer d'après l'examen au microscope que la tumeur appartient à la plus haute catégorie de N et de T ou à la catégorie M1, les critères de classification et de stade pathologique sont atteints sans qu'il y ait résection du cancer primitif. On trouve des illustrations de pT2, pT3a et pT3b aux figures 2 à 5 [39].

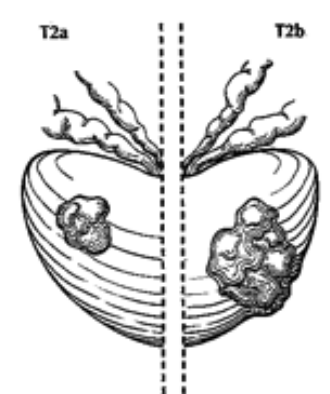


Figure 2. T2a (à gauche) correspond à une tumeur touchant la moitié d'un lobe (côté) ou moins tandis que T2b (à droite) correspond à une tumeur touchant plus que la moitié d'un lobe (côté), mais pas les deux lobes (côtés). Utilisé avec la permission de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Ill. La source originale de ce matériel est l'AJCC Cancer Staging Atlas (2006) édité par Greene et coll. et publié par Springer Science and Business Media, LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) [39].

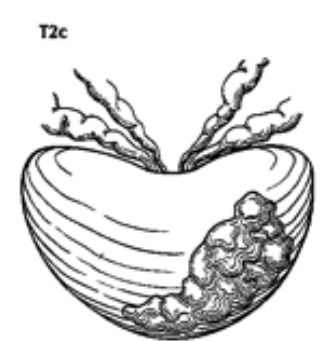


Figure 3. Tumeur T2c touchant les deux lobes (côtés). Utilisé avec la permission de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Ill. La source originale de ce matériel est l'AJCC Cancer Staging Atlas (2006) édité par Greene et coll. et publié par Springer Science and Business Media, LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) [39].

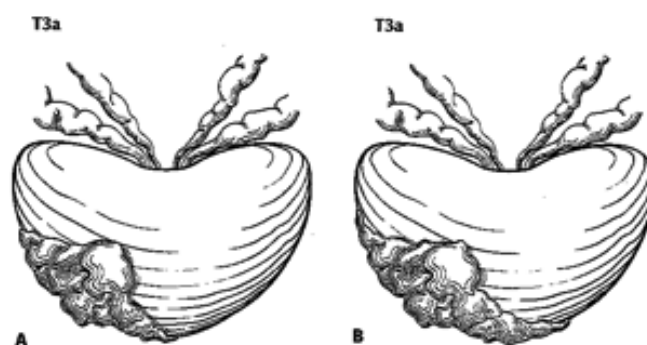


Figure 4. T3a désigne une tumeur avec extension extraprostatique unilatérale (A) ou bilatérale (B). Une extension microscopique au col vésical est également classée pT3a. Utilisé avec la permission de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Ill. La source originale de ce matériel est l'AJCC Cancer Staging Atlas (2006) édité par Greene et coll. et publié par Springer Science and Business Media, LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) [39].

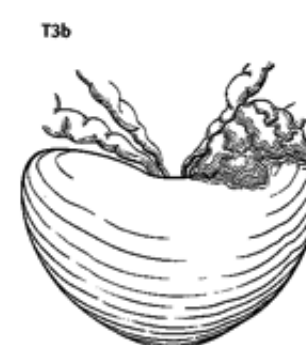


Figure 5. T3b désigne une tumeur touchant la vésicule séminale. Utilisé avec la permission de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Ill. La source originale de ce matériel est l'AJCC Cancer Staging Atlas (2006) édité par Greene et coll. et publié par Springer Science and Business Media, LLC, [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) [39].

TABLE DES MATIÈRES  
ALGORITHMES  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE  
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION  
PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
**ANNEXE**  
RÉFÉRENCES

---

### **Tumeur primitive (T) : Classification clinique**

TX	Tumeur primitive impossible à évaluer
T0	Aucun signe de tumeur primitive
T1	Tumeur cliniquement inapparente, ni palpable ni visible par imagerie
T1a	Tumeur découverte de manière fortuite par histologie dans 5 % ou moins de copeaux de résection
T1b	Tumeur découverte de manière fortuite par histologie dans plus de 5 % de copeaux de résection
T1c	Tumeur détectée par biopsie au trocart (p. ex. : dans le cas d'un taux élevé d'antigène prostatique spécifique [APS])
T2	Tumeur confinée à l'intérieur de la prostate*
T2a	Envahissement tumoral limité à un demi-lobe ou moins
T2b	Envahissement tumoral de plus d'un demi-lobe mais pas des deux lobes
T2c	Envahissement tumoral des deux lobes
T3	Envahissement tumoral de la capsule prostatique**
T3a	Extension extracapsulaire (unilatérale ou bilatérale) et/ou envahissement microscopique du col vésical
T3b	Envahissement tumoral d'une vésicule séminale (ou des deux)
T4	Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes autres que les vésicules séminales : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles releveurs et/ou plancher pelvien

*\*Une tumeur détectée par biopsie au trocart dans un lobe ou dans les deux, mais non palpable ni clairement visible par imagerie, est classée T1c.*

*\*\*Un envahissement de l'apex ou dans (non au-delà de) la capsule prostatique est classé T2 plutôt que T3.*

*Les groupements de stades anatomiques et de pronostics en 2009 comprennent le taux d'APS et le score de Gleason.*

---

**Groupements de stades anatomiques et de pronostics**

Groupements de stades	T	N	M	APS	Score de Gleason
I	T1a – c	N0	M0	APS < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APS < 10	Gleason ≤ 6
	T1 – 2a	N0	M0	APS X	Gleason X
IIA	T1 a – c	N0	M0	APS < 20	Gleason 7
	T1 a – c	N0	M0	APS ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	APS < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	APS < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	APS X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Peu importe le taux d'APS	Peu importe le score de Gleason
	T1 – 2	N0	M0	APS ≥ 20	Peu importe le score de Gleason
	T1 – 2	N0	M0	Tout taux d'APS	Gleason ≥ 8
III	T3 a – c	N0	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
IV	T4	N0	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
	N'importe quel T	N1	M0	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason
	N'importe quel T	N'importe quel N	M1	Tout taux d'APS	Tout score de Gleason

Remarque : En l'absence soit du taux d'APS soit du score de Gleason, on doit effectuer un groupement au moyen du stade T et/ou du taux d'APS ou du score de Gleason, selon la donnée disponible.

## DESCRIPTEURS TNM

Pour désigner les cas particuliers de classification TNM ou pTNM, on utilise le suffixe « m » et les préfixes « y », « r » et « a ». Ils n'influencent pas sur le groupement de stades, mais ils indiquent les cas nécessitant une analyse distincte.

Le suffixe « m » indique la présence de tumeurs primitives multiples à un seul endroit et il est noté au rapport entre parenthèses : pT(m)NM.

Le préfixe « y » indique les cas pour lesquels la classification est faite pendant ou après le traitement multimodal initial (c.-à-d. la chimiothérapie néoadjuvante, le traitement de radiothérapie ou une combinaison de ces traitements). Les catégories cTNM ou pTNM sont indiquées par le préfixe « y ». Les catégories ycTNM ou ypTNM indiquent l'étendue de la tumeur effectivement présente au moment de l'examen. La catégorisation « y » n'est pas une estimation de la tumeur avant le traitement multimodal (c.-à-d. avant le début du traitement néoadjuvant).

Le préfixe « r » indique une tumeur récidivante qui est catégorisée après un intervalle sans maladie documenté et qui est désignée par le préfixe « r » : rTNM.

Le préfixe « a » indique un stade établi à l'autopsie : aTNM.

## DESCRIPTEURS ADDITIONNELS

### Tumeur résiduelle (R)

On adopte le système connu sous le nom de classification « R », énoncé ci-dessous, pour catégoriser la tumeur qui reste dans l'organisme du patient après un traitement d'intention curatif (p. ex. : résection chirurgicale en vue d'une guérison).

- RX Présence de tumeur résiduelle impossible à évaluer
- R0 Aucune tumeur résiduelle
- R1 Tumeur résiduelle microscopique
- R2 Tumeur résiduelle macroscopique

La classification R peut être utile au chirurgien pour lui indiquer l'état connu ou présumé de l'intégralité d'une exérèse chirurgicale. Pour le pathologiste, la classification R est particulièrement pertinente par ses données sur l'état des marges d'une pièce de résection chirurgicale. Lors de l'examen pathologique, on peut présumer que la tumeur envahissant la marge de résection correspond à la tumeur résiduelle dans l'organisme du patient; dès lors, la tumeur peut être classifiée comme macroscopique ou microscopique selon les lésions découvertes à la marge ou aux marges de la pièce de prélèvement.

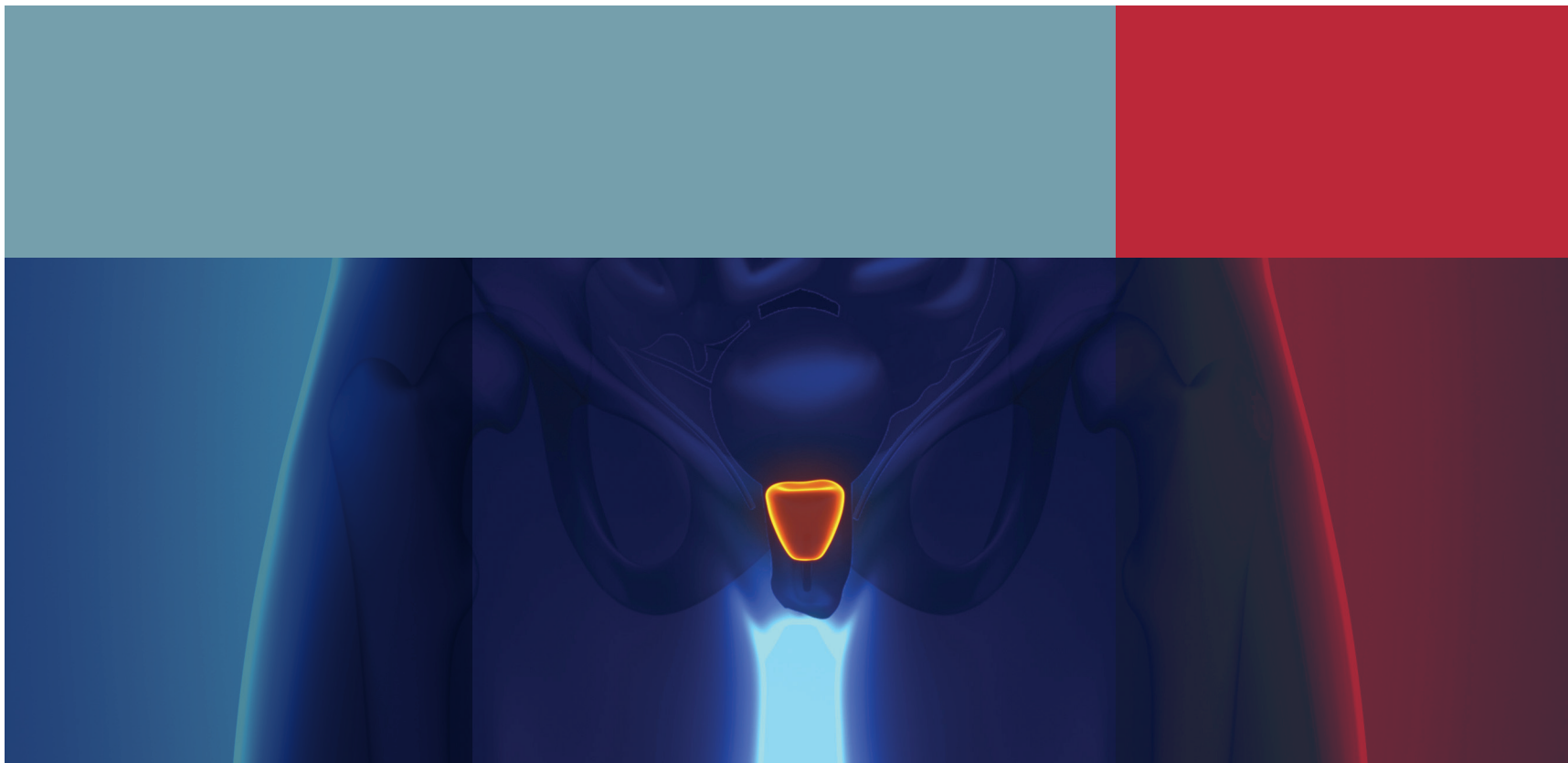
### INVASION ANGIOLYMPHATIQUE

Une invasion angiolymphatique inclut une invasion lymphatique, vasculaire ou les deux. Par une convention de l'AJCC/UICC, l'invasion angiolymphatique ne touche pas la classification T, qui désigne une étendue tumorale localisée, sauf si cette observation est formellement incluse dans la définition de la catégorie T.

1. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla A. *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicle, Male Urethra and Penis*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000. Atlas of Tumor Pathology. 3<sup>rd</sup> series, fascicle 28.
2. Gleason DR, Mellinger GT, the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111:58-64.
3. Amin MB, Grignon DJ, Humphrey PA, Srigley JR. *Gleason Grading of Prostate Cancer. A Contemporary Approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:715-717.
5. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7005-7012.
6. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007;69:1095-1101.
7. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-1242.
8. Patel AA, Chen M-H, Renshaw AA, D'Amico AV. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA*. 2007;298:1533-1538.
9. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. (2004 WHO-sponsored International Consultation Consensus). *Scand J Urol Nephrol*. 2004;39(216 suppl):20-33.
10. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy on an individual basis. *J Urol*. 1995;153:1543-1548.
11. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al. Systematic biopsies accurately predict extra-capsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*. 1994;44:371-376.
12. Ravery V, Schmid HP, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra-capsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer*. 1996;78:1079-1084.
13. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*. 2002;167:516-520.
14. Bismar TA, Lewis JS, JR, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:432-440.
15. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3)(suppl):933-938.
16. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens: validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:641-644.
17. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol*. 1997;10:326-333.
18. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1252-1261.
19. Yu HH, Song DY, Tsai YY, Thompson T, Frassica DA, DeWeese TL. Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology*. 2007;70:111-116.
20. O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology*. 2002;59:85-90.

- .....
21. Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic carcinoma biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109:13-24.
  22. Vargas SO, Jirutek M, Welch MR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extra-prostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:223-228.
  23. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intra-epithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175:820-834.
  24. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1184-1188.
  25. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intra-epithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology*. 2005;65:538-542.
  26. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intra-epithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009;182(2):485-490; discussion 490. Epub 2009 Jun 13.
  27. Humphrey PA, Walther PJ. Adenocarcinoma of the prostate, I: sampling considerations. *Am J Clin Pathol*. 1993;99:746-759.
  28. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;30:303-317.
  29. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2001;32:494-499.
  30. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998;29:856-862.
  31. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17:349-359.
  32. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;216(suppl):34-63.
  33. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol*. 1997;157:241-243.
  34. Graefen M, Hammerer P, Michl U, et al. Incidence of positive surgical margins after biopsy-selected nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology*. 1998;51:437-442.
  35. Ohori M, Wheeler T, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1995;154:1818-1824.
  36. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:286-292.
  37. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology*. 2004;64:551-555.
  38. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
  39. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah J, Winchester DP, eds. *AJCC Cancer Staging Atlas*. New York, NY: Springer; 2006.
  40. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B, The ISUP Consensus Working Group. International Society of Urological Pathology Consensus Conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. *Adv Anat Pathol* 2011;18:301-305.
- .....





# RÉFÉRENCES

**RÉFÉRENCES**

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2014. 2014.
2. Kotwal AA, Mohile SG, Dale W. Remaining Life Expectancy Measurement and PSA Screening of Older Men. *Journal of geriatric oncology* 2012;3(3):196-204.
3. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296(19):2336-2342.
4. Walter LC, Fung KZ, Kirby KA, Shi Y, Espaldon R, O'Brien S, Freedland SJ, Powell AA, Hoffman RM. Five-year downstream outcomes following prostate-specific antigen screening in older men. *JAMA internal medicine* 2013;173(10):866-873.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine* 2009;360(13):1310-1319.
6. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
7. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;1:CD004720.
8. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine* 2009;360(13):1320-1328.
9. Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM, Berenguer A. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014;17(2):187-191.
10. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.
11. Jegu J, Tretarre B, Grosclaude P, Rebillard X, Bataille V, Malavaud B, Iborra F, Salama G, Rischmann P, Villers A. [Results and participation factors to the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) with Prostate Specific Antigen: French departments of Tarn and Herault]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2009;19(7):487-498.
12. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate* 2004;59(3):311-318.
13. Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Annals of laboratory medicine* 2013;33(4):233-241.
14. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(8):725-732.
15. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, De Visschere P, De Troyer B, Oosterlinck W. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2012;19(2):100-108.
16. Knight SJ. Decision making and prostate cancer screening. *The Urologic clinics of North America* 2014;41(2):257-266.
17. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2012;157(2):120-134.
18. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *The Journal of urology* 1996;156(1):127-132.

19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Résumé de l'exploration de la littérature scientifique sur les effets des outils d'aide à la décision pour les patients portant sur le dépistage du cancer de la prostate pour le comité d'experts du Collège des médecins du Québec. Note informative rédigée par Monia Ghorbel et Marie-Dominique Beaulieu. Montréal, Qc : INESSS; 2013. 17p.
20. Evans R, Edwards A, Brett J, Bradburn M, Watson E, Austoker J, Elwyn G. Reduction in uptake of PSA tests following decision aids: systematic review of current aids and their evaluations. *Patient education and counseling* 2005;58(1):13-26.
21. Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S, Holden EW, Stroud LA, Cooper CP, Berkowitz JM, Scholl LE, Saraykar SS, Pavlik VN. Trials of decision aids for prostate cancer screening: a systematic review. *American journal of preventive medicine* 2007;33(5):428-434.
22. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59(23):5975-5979.
23. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, Kiemeneij LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8-15; discussion 15-16.
24. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, Rittmaster R, Andriole GL, Groskopf J. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184(5):1947-1952.
25. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, Gontero P, Mottaz A, Haese A. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185(6):2119-2125.
26. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587-1592.
27. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-1088.
28. Tombal B, Andriole GL, de la Taille A, Gontero P, Haese A, Remzi M, Speakman M, Smets L, Stoevelaar H. Clinical judgment versus biomarker prostate cancer gene 3: which is best when determining the need for repeat prostate biopsy? *Urology* 2013;81(5):998-1004.
29. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13):1192-1202.
30. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Fisch M, Abbou CC, Schalken JA, Fradet Y, Marks LS, Ellis W, Partin AW, Pummer K, Graefen M, Haese A, Walz J, Briganti A, Shariat SF, Chun FK. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013;63(2):201-209.
31. Wright AS, Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Rittmaster RS. Relative potency of testosterone and dihydrotestosterone in preventing atrophy and apoptosis in the prostate of the castrated rat. *J Clin Invest* 1996;98(11):2558-2563.
32. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-224.
33. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, Lucia MS, Parnes HL, Coltman CA, Jr. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(16):1128-1133.
34. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA, Jr. Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection. *J Urol* 2007;177(5):1749-1752.
35. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, Teloken C, Rittmaster RS, Somerville MC, Castro R. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2012;109(8):1162-1169.

36. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, Mucci L, Holmberg L, Stattin P. Use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. *BMJ* 2013;346:f3406.
37. Boyle FM, Robinson E, Dunn SM, Heinrich PC. Multidisciplinary care in cancer: the fellowship of the ring. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(4):916-920.
38. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *The Lancet Oncology* 2006;7(11):935-943.
39. Kagan AR. The multidisciplinary clinic. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;61(4):967-968.
40. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *The Journal of surgical research* 2002;105(1):53-57.
41. Ruhstaller T, Roe H, Thurlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. *European journal of cancer* 2006;42(15):2459-2462.
42. Sidhom MA, Poulsen MG. Multidisciplinary care in oncology: medicolegal implications of group decisions. *The Lancet Oncology* 2006;7(11):951-954.
43. Valicenti RK, Gomella LG, El-Gabry EA, Myers R, Nathan F, Strup S, Dicker A, McGinnis DE, Cardi G, Baltish M, Simirigliano M, Vizzard A, Mulholland SG. The multidisciplinary clinic approach to prostate cancer counseling and treatment. *Seminars in urologic oncology* 2000;18(3):188-191.
44. Diefenbach MA, Mohamed NE. Regret of treatment decision and its association with disease-specific quality of life following prostate cancer treatment. *Cancer investigation* 2007;25(6):449-457.
45. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;283(24):3217-3222.
46. Jang TL, Bekelman JE, Liu Y, Bach PB, Basch EM, Elkin EB, Zelefsky MJ, Scardino PT, Begg CB, Schrag D. Physician visits prior to treatment for clinically localized prostate cancer. *Archives of internal medicine* 2010;170(5):440-450.
47. Weber BA, Sherwill-Navarro P. Psychosocial consequences of prostate cancer: 30 years of research. *Geriatric nursing* 2005;26(3):166-175.
48. Gomella LG. Prostate cancer: the benefits of multidisciplinary prostate cancer care. *Nature reviews Urology* 2012;9(7):360-362.
49. Valdagni R, Albers P, Bangma C, Drudge-Coates L, Magnani T, Moynihan C, Parker C, Redmond K, Sternberg CN, Denis L, Costa A. The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: a discussion paper from the European School of Oncology. *European journal of cancer* 2011;47(1):1-7.
50. European Association of Urology (EAU) Guidelines Group for Prostate Cancer. *Guidelines on prostate cancer*. 2014. 172 p.
51. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
52. Kang HP, Devine LJ, Piccoli AL, Seethala RR, Amin W, Parwani AV. Usefulness of a synoptic data tool for reporting of head and neck neoplasms based on the College of American Pathologists cancer checklists. *Am J Clin Pathol* 2009;132(4):521-530.
53. Mohanty SK, Piccoli AL, Devine LJ, Patel AA, William GC, Winters SB, Becich MJ, Parwani AV. Synoptic tool for reporting of hematological and lymphoid neoplasms based on World Health Organization classification and College of American Pathologists checklist. *BMC Cancer* 2007;7:144.
54. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol* 2009;99(8):517-524.
55. Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports – so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(11):1599-1602.
56. Aumann K, Amann D, Gump V, Hauschke D, Kayser G, May AM, Wetterauer U, Werner M. Template-based synoptic reports improve the quality of pathology reports of prostatectomy specimens. *Histopathology* 2012;60(4):634-644.
57. Sobin LH. *Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.

58. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. Geneva: Wiley-Liss, 2002.
59. Comité consultatif en anatomopathologie. *Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome infiltrant de la prostate*. 2011.
60. College of american pathologist. *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland*. [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2012/Prostate\\_12protocol\\_3200.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Prostate_12protocol_3200.pdf), consulté en ligne le 12 mai 2014. 2012.
61. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. *American Joint Committee on Cancer staging manual for staging of cancer*, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, 1992.
62. International Union Against Cancer. 1997. *TNM Classification of malignant tumours*, 5th ed, Sobin LH, Wittekind Ch (eds). New York:Wiley-Liss, pp. 170-173.
63. International Union Against Cancer. 2002. *TNM Classification of malignant tumours*, 6th ed, Sobin LH, Wittekind Ch (eds). New York:Wiley-Liss, pp. 184-187.
64. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad L, Delahunt B. *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume*. *Mod Pathol* 2011;24(1):16-25.
65. Quintal MM, Magna LA, Guimaraes MS, Ruano T, Ferreira U, Billis A. *Prostate cancer pathologic stage pT2b (2002 TNM staging system): does it exist?* *Int Braz J Urol* 2006;32(1):43-47.
66. van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-Van De Kaa CA. *The prognostic role of the pathological T2 subclassification for prostate cancer in the 2002 Tumour-Nodes-Metastasis staging system*. *BJU Int* 2008;102(4):438-441.
67. Eichelberger LE, Cheng L. *Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma*. *Cancer* 2004;100(12):2573-2576.
68. Andreoiu M, Cheng L. *Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications*. *Human pathology* 2010;41(6):781-793.
69. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. *Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens*. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2005;18(8):1022-1026.
70. Cheng L, Poulos CK, Pan CX, Jones TD, Daggy JK, Eble JN, Koch MO. *Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0.5 ml) in radical prostatectomy specimens*. *The Journal of urology* 2005;174(3):898-902.
71. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT. *Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis*. *British journal of urology* 1991;68(5):499-509.
72. Cheng L, Song SY, Pretlow TG, Abdul-Karim FW, Kung HJ, Dawson DV, Park WS, Moon YW, Tsai ML, Linehan WM, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Zhuang Z. *Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer*. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90(3):233-237.
73. Masterson TA, Cheng L, Mehan RM, Koch MO. *Tumor focality does not predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer*. *The Journal of urology* 2011;186(2):506-510.
74. Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Acosta K, Rosenberg DL, Soloway MS. *Tumor focality is not associated with biochemical outcome after radical prostatectomy*. *The Prostate* 2012;72(7):762-768.
75. Masterson TA, Cheng L, Koch MO. *Pathological characterization of unifocal prostate cancers in whole-mount radical prostatectomy specimens*. *BJU international* 2011;107(10):1587-1591.
76. May F, Hartung R, Breul J. *The ability of the American Joint Committee on Cancer Staging system to predict progression-free survival after radical prostatectomy*. *BJU international* 2001;88(7):702-707.

77. Cagiannos I, Graefen M, Karakiewicz PI, Ohori M, Eastham JA, Rabbani F, Fair W, Wheeler TM, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW. Analysis of clinical stage T2 prostate cancer: do current subclassifications represent an improvement? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20(8):2025-2030.
78. Freedland SJ, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: pT2a versus pT2b. *Cancer* 2004;100(8):1646-1649.
79. Hong SK, Han BK, Chung JS, Park DS, Jeong SJ, Byun SS, Choe G, Lee SE. Evaluation of pT2 subdivisions in the TNM staging system for prostate cancer. *BJU international* 2008;102(9):1092-1096.
80. Billis A, Meirelles LL, Freitas LL, Magna LA, Reis LO, Ferreira U. Should pathologists continue to use the current pT2 substaging system for reporting of radical prostatectomy specimens? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):707-714.
81. Epstein JI, Oesterling JE, Walsh PC. Tumor volume versus percentage of specimen involved by tumor correlated with progression in stage A prostatic cancer. *The Journal of urology* 1988;139(5):980-984.
82. Humphrey PA, Vollmer RT. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. *Human pathology* 1990;21(8):799-804.
83. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;1(8472):60-63.
84. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *The Journal of urology* 1988;139(1):61-65.
85. Partin AW, Epstein JI, Cho KR, Gittelsohn AM, Walsh PC. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *The Journal of urology* 1989;141(2):341-345.
86. Eichelberger LE, Koch MO, Daggy JK, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. *American journal of clinical pathology* 2003;120(3):386-391.
87. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Juliar BE, Cheng L. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2005;18(7):886-890.
88. Marks RA, Lin H, Koch MO, Cheng L. Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *The American journal of surgical pathology* 2007;31(6):877-881.
89. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60(1):87-117.
90. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011;24(1):48-57.
91. Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. Pathological definition and difficulties in assessing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU international* 2009;103(3):286-288.
92. Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2007;178(4 Pt 1):1306-1310.
93. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, Carver BS. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2009;182(4):1357-1363.



94. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2005;173(6):1938-1942.
95. Kernek KM, Koch MO, Daggy JK, Juliar BE, Cheng L. The presence of benign prostatic glandular tissue at surgical margins does not predict PSA recurrence. *Journal of clinical pathology* 2005;58(7):725-728.
96. Preston MA, Carriere M, Raju G, Morash C, Doucette S, Gerridzen RG, Bella AJ, Eastham JA, Scardino PT, Cagiannos I. The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy. *European urology* 2011;59(4):613-618.
97. Odisho AY, Washington SL, 3rd, Meng MV, Cowan JE, Simko JP, Carroll PR. Benign prostate glandular tissue at radical prostatectomy surgical margins. *Urology* 2013;82(1):154-159.
98. Ates M, Teber D, Gozen AS, Tefekli A, Sugiono M, Hruza M, Rassweiler J. Do tumor volume, tumor volume ratio, type of nerve sparing and surgical experience affect prostate specific antigen recurrence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair analysis. *The Journal of urology* 2007;177(5):1771-1775; discussion 1775-1776.
99. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Loughlin KR, Richie JP, Wein A. Calculated prostate cancer volume greater than 4.0 cm<sup>3</sup> identifies patients with localized prostate cancer who have a poor prognosis following radical prostatectomy or external-beam radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(9):3094-3100.
100. Guzzo TJ, Vira MA, Neway W, Hwang WT, Tomaszewski J, VanArsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB. Minimal tumor volume may provide additional prognostic information in good performance patients after radical prostatectomy. *Urology* 2007;69(6):1147-1151.
101. Merrill MM, Lane BR, Reuther AM, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Klein EA. Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology* 2007;70(2):294-298.
102. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999;281(15):1395-1400.
103. Grignon DJ, Sakr WA. Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues? *Cancer* 1996;78(2):337-340.
104. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum* 2005(216):20-33.
105. Bismar TA, Lewis JS, Jr., Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *The American journal of surgical pathology* 2003;27(4):432-440.
106. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *The Journal of urology* 1995;153(5):1543-1548.
107. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1997;10(4):326-333.
108. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994;44(3):371-376.
109. Ravery V, Schmid HP, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer* 1996;78(5):1079-1084.
110. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jirutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *American journal of clinical pathology* 1999;111(5):641-644.

**RÉFÉRENCES**

111. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933-938.
112. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66-73.
113. von Bodman C, Godoy G, Chade DC, Cronin A, Tafe LJ, Fine SW, Laudone V, Scardino PT, Eastham JA. Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2010;184(1):143-148.
114. Breyer BN, Greene KL, Dall'Era MA, Davies BJ, Kane CJ. Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2008;11(4):320-324.
115. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Lymph node count threshold for optimal pelvic lymph node staging in prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2012;19(7):645-651.
116. Gao L, Yang L, Lv X, Bu S, Wan F, Qian S, Wei Q, Han P, Fan T. A systematic review and meta-analysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014;140(2):243-256.
117. Boormans JL, Wildhagen MF, Bangma CH, Verhagen PC, van Leenders GJ. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU international* 2008;102(11):1589-1593.
118. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, Montorsi F, Studer UE. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *European urology* 2009;55(6):1251-1265.
119. Fleischmann A, Schobinger S, Markwalder R, Schumacher M, Burkhard F, Thalmann GN, Studer UE. Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. *Histopathology* 2008;53(4):468-475.
120. McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *The American journal of surgical pathology* 1996;20(7):802-814.
121. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *The Prostate* 2000;43(1):11-19.
122. Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Human pathology* 1998;29(10):1119-1123.
123. Dawkins HJ, Sellner LN, Turbett GR, Thompson CA, Redmond SL, McNeal JE, Cohen RJ. Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasia (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression. *The Prostate* 2000;44(4):265-270.
124. Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. *The American journal of surgical pathology* 1998;22(7):840-848.
125. Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: relationship to prostatic carcinoma and implication for diagnosis in prostate biopsies. *The American journal of surgical pathology* 2010;34(4):470-477.
126. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology* 2013;63(4):574-579.
127. Roberts JA, Zhou M, Park YW, Ro JY. Intraductal carcinoma of prostate: a comprehensive and concise review. *Korean journal of pathology* 2013;47(4):307-315.
128. Efstathiou E, Abrahams NA, Tibbs RF, Wang X, Pettaway CA, Pisters LL, Mathew PF, Do KA, Logothetis CJ, Troncoso P. Morphologic characterization of preoperatively treated prostate cancer: toward a post-therapy histologic classification. *European urology* 2010;57(6):1030-1038.
129. O'Brien C, True LD, Higano CS, Rademacher BL, Garzotto M, Beer TM. Histologic changes associated with neoadjuvant chemotherapy are predictive of nodal metastases in patients with high-risk prostate cancer. *American journal of clinical pathology* 2010;133(4):654-661.



**RÉFÉRENCES**

130. Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, Sykes J, Thoms J, Milosevic M, Bristow RG, Van Tienhoven G, Warde P, Mirimani RO, Bolla M. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *European journal of cancer* 2012;48(9):1318-1325.
131. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 1989;13(1):21-27.
132. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, Mostofi FK, Seiffert J, Wojno K, Zincke H. Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 1996;78(2):366-368.
133. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004;17(3):349-359.
134. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):303-317.
135. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Human pathology* 1998;29(8):856-862.
136. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *The Journal of urology* 1993;150(1):135-141.
137. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 1996;20(3):286-292.
138. Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC. Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. *The Journal of urology* 1998;160(1):97-100; discussion 101.
139. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *The Journal of urology* 2002;167(2 Pt 1):528-534.
140. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *The American journal of surgical pathology* 1990;14(3):240-247.
141. Theiss M, Wirth MP, Manseck A, Frohmuller HG. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *The Prostate* 1995;27(1):13-17.
142. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011;24(1):26-38.
143. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *The American journal of surgical pathology* 2007;31(2):311-318.
144. Amin MB, Grignon DJ, Humphrey PA, Srigley JR. Gleason Grading of Prostate Cancer. A Contemporary Approach. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
145. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
146. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-1242.

147. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-1101.
148. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):715-717.
149. Fontenot PA, Mansour AM. Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization. *BJU international* 2013;111(8):E290-299.
150. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 2010;76(5):1206-1209.
151. Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *The American journal of surgical pathology* 2010;34(7):994-1001.
152. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, Stricker PD, Turner JJ, Delprado W, Henshall SM, Sutherland RL, Kench JG. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU international* 2012;109(12):1794-1800.
153. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum* 2005(216):34-63.
154. Smith JA, Jr., Chan RC, Chang SS, Herrell SD, Clark PE, Baumgartner R, Cookson MS. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2007;178(6):2385-2389; discussion 2389-2390.
155. Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ, Middleton RG, Stephenson RA. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *The Journal of urology* 2004;172(1):129-132.
156. Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, Slezak J, Myers RP, Bostwick DG. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86(9):1775-1782.
157. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999;54(4):682-688.
158. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, Vickers AJ, Slawin KM, Wheeler TM, Reuter VE, Scardino PT. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2007;70(5):965-969.
159. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *The Journal of urology* 2002;167(6):2453-2456.
160. Meeks JJ, Eastham JA. Radical prostatectomy: positive surgical margins matter. *Urologic oncology* 2013;31(7):974-979.
161. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology* 2011;77(6):1409-1414.
162. Hsu M, Chang SL, Ferrari M, Nolley R, Presti Jr JC, Brooks JD. Length of site-specific positive surgical margins as a risk factor for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2011.
163. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Human pathology* 2007;38(8):1207-1211.
164. Psutka SP, Feldman AS, Rodin D, Olumi AF, Wu CL, McDougal WS. Men with organ-confined prostate cancer and positive surgical margins develop biochemical failure at a similar rate to men with extracapsular extension. *Urology* 2011;78(1):121-125.

165. May M, Brookman-May S, Weissbach L, Herbst H, Gilfrich C, Papadopoulos T, Roigas J, Hofstadter F, Wieland WF, Burger M. Solitary and small ( $\leq 3$  mm) apical positive surgical margins are related to biochemical recurrence after radical prostatectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2011.
166. Chan SM, Garcia FJ, Chin JL, Moussa M, Gabril MY. The clinical significance of in-depth pathological assessment of extraprostatic extension and margin status in radical prostatectomies for prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2011;14(4):307-312.
167. Porpiglia F, Fiori C, Manfredi M, Grande S, Poggio M, Bollito E, Papotti M, Scarpa RM. Surgical margin status of specimen and oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: experience after 400 procedures. *World journal of urology* 2012;30(2):245-250.
168. Lake AM, He C, Wood DP, Jr. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease. *Urology* 2010;76(5):1212-1216.
169. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A, Salomon L. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU international* 2011;107(11):1748-1754.
170. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, Zagaja G, Shalhav A, Eggener S. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *The Journal of urology* 2009;182(1):139-144.
171. Saether T, Sorlien LT, Viset T, Lydersen S, Angelsen A. Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2008;42(6):514-521.
172. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 2001;91(8):1414-1422.
173. Powell MS, Li R, Dai H, Sayeeduddin M, Wheeler TM, Ayala GE. Neuroanatomy of the normal prostate. *The Prostate* 2005;65(1):52-57.
174. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology* 1989;142(3):763-768.
175. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer metastasis reviews* 2004;23(3-4):389-402.
176. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, Mason MD. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109(1):13-24.
177. O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2002;59(1):85-90.
178. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *American journal of clinical pathology* 1999;111(2):223-228.
179. Yu HH, Song DY, Tsai YY, Thompson T, Frassica DA, DeWeese TL. Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology* 2007;70(1):111-116.
180. Cozzi G, Rocco BM, Grasso A, Rosso M, Abed El Rahman D, Oliva I, Talso M, Costa B, Tafa A, Palumbo C, Gadda F, Rocco F. Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of urology* 2013;47(6):443-448.
181. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, Lukka H. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2012;6(2):121-127.
182. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E, Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348:f7524.
183. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013;24 Suppl 6:vi106-114.
184. Sobin LH, GM, Wittekind C (eds),. *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.*

185. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Broering JM, Li YP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 2002;59(4):560-565.
186. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284(10):1280-1283.
187. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2005;6(11):841-850.
188. Williams SG, Millar JL, Dally MJ, Sia S, Miles W, Duchesne GM. What defines intermediate-risk prostate cancer? Variability in published prognostic models. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;58(1):11-18.
189. Beasley M, Williams SG, Pickles T. Expanded risk groups help determine which prostate radiotherapy sub-group may benefit from adjuvant androgen deprivation therapy. *Radiation oncology* 2008;3:8.
190. Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, Lee AK, Choi S, Nguyen QN, Frank SJ, Pugh TJ, McGuire SE, Kuban DA. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;85(3):693-699.
191. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, Zelefsky MJ. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *European urology* 2013;64(6):895-902.
192. Jung JW, Lee JK, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Stratification of Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer. *BJU international* 2014.
193. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(18):1708-1717.
194. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, Labo J, Palvolgyi R, Dash A, Greenfield S, Litwin MS. Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer* 2011;117(10):2058-2066.
195. Jeldres C, Latouff JB, Saad F. Predicting life expectancy in prostate cancer patients. *Current opinion in supportive and palliative care* 2009;3(3):166-169.
196. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;285(21):2750-2756.
197. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40(5):373-383.
198. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1995;274(8):626-631.
199. Fowler JE, Jr., Terrell FL, Renfro DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *The Journal of urology* 1996;156(5):1714-1718.
200. Yan Y, Carvalhal GF, Catalona WJ, Young JD. Primary treatment choices for men with clinically localized prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 2000;88(5):1122-1130.
201. Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW. Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* 2006;175(1):99-103.
202. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *The Journal of urology* 2004;171(4):1513-1519.

203. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Graefen M, Benard F, McCormack M, Valiquette L, Karakiewicz PI. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(24):3576-3581.
204. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
205. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, Kamoi K, Villers A. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;74(5):1094-1099.
206. Rosenkrantz AB, Mendrinos S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *The Journal of urology* 2012;187(6):2032-2038.
207. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122-133.
208. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, Helenon O, Moreau JF. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224(1):203-210.
209. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A, Futterer JJ. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261(1):46-66.
210. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232(1):140-146.
211. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193(2):333-339.
212. Sonnad SS, Langlotz CP, Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Academic radiology* 2001;8(2):149-157.
213. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202(3):697-702.
214. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, van Oort IM, Witjes JA, Futterer JJ, Barentsz JO. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *The Journal of urology* 2010;183(2):520-527.
215. Lawrentschuk N, Flesher N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU international* 2009;103(6):730-733.
216. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU international* 2001;88(3):226-230.
217. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(13):2918-2925.
218. Yuasa T, Yamamoto S, Urakami S, Fukui I, Yonese J. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastases from urological cancers. *OncoTargets and therapy* 2012;5:221-229.
219. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer investigation* 1995;13(1):31-35.
220. Jacobson AF. Association of prostate-specific antigen levels and patterns of benign and malignant uptake detected on bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate carcinoma. *Nuclear medicine communications* 2000;21(7):617-622.

221. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *The British journal of radiology* 2012;85(1012):390-394.
222. Lee SH, Chung MS, Park KK, Yom CD, Lee DH, Chung BH. Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA  $\leq$  20 ng/mL? *World journal of urology* 2012;30(2):265-269.
223. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(7):1148-1159.
224. Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, Bancroft L, Bennett DL, Blebea JS, Bruno MA, Fries IB, Germano IM, Holly L, Jacobson JA, Luchs JS, Morrison WB, Olson JJ, Payne WK, Resnik CS, Schweitzer ME, Seeger LL, Taljanovic M, Wise JN, Lutz ST. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *Journal of the American College of Radiology : JACR* 2010;7(6):400-409.
225. Kazzazi A, Momtahn S, Bruhn A, Hemani M, Ramaswamy K, Djavan B. New findings in localized and advanced prostate cancer: AUA 2011 review. *The Canadian journal of urology* 2011;18(3):5683-5688.
226. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, Gomella LG, Berger ER, Keane TE, Sieber P, Shore ND, Petrylak DP. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83(3):664-669.
227. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 10 things physicians and patients should question. 2013. <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-society-of-clinical-oncology/>, consulté en ligne juillet 2014.
228. Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Patard JJ, Abbou CC, de la Taille A. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *European urology* 2009;55(3):600-606.
229. Ouzzane A, Coloby P, Mignard JP, Allegre JP, Soulie M, Rebillard X, Salomon L, Villers A. [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2011;21(1):18-28.
230. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, Shariat SF, Schroder FH, Scattoni V. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *European urology* 2010;58(6):851-864.
231. Crawford ED, Rove KO, Barqawi AB, Maroni PD, Werahera PN, Baer CA, Koul HK, Rove CA, Lucia MS, La Rosa FG. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *The Prostate* 2013;73(7):778-787.
232. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *European urology* 2006;50(6):1163-1174; discussion 1175.
233. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, Taneja SS, Emberton M. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *European urology* 2013;63(1):125-140.
234. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international* 2011;108(8 Pt 2):E171-178.
235. Park BK, Park JW, Park SY, Kim CK, Lee HM, Jeon SS, Seo SI, Jeong BC, Choi HY. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR American journal of roentgenology* 2011;197(5):W876-881.
236. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzel R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2010;13(1):65-70.
237. Lee SH, Chung MS, Kim JH, Oh YT, Rha KH, Chung BH. Magnetic resonance imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsy results. *Journal of endourology / Endourological Society* 2012;26(7):787-791.



238. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;236(3):903-910.
239. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfaroni A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010;16(6):1875-1883.
240. Recommendations from the EGAPP Working Group: does PCA3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer improve patient health outcomes? *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2014;16(4):338-346.
241. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G, Schlemmer HP, Hohenfellner M. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *The Journal of urology* 2011;186(6):2214-2220.
242. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, Kondoh M, Mitake T. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2010;17(10):855-860.
243. Natarajan S, Marks LS, Margolis DJ, Huang J, Macairan ML, Lieu P, Fenster A. Clinical application of a 3D ultrasound-guided prostate biopsy system. *Urologic oncology* 2011;29(3):334-342.
244. Park BK, Lee HM, Kim CK, Choi HY, Park JW. Lesion localization in patients with a previous negative transrectal ultrasound biopsy and persistently elevated prostate specific antigen level using diffusion-weighted imaging at three Tesla before rebiopsy. *Investigative radiology* 2008;43(11):789-793.
245. Rastinehad AR, Baccala AA, Jr., Chung PH, Proano JM, Kruecker J, Xu S, Locklin JK, Turkbey B, Shih J, Bratslavsky G, Linehan WM, Glossop ND, Yan P, Kadoury S, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. D'Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *The Journal of urology* 2011;185(3):815-820.
246. Singh AK, Krieger A, Lattouf JB, Guion P, Grubb RL, 3rd, Albert PS, Metzger G, Ullman K, Smith S, Fichtinger G, Ocak I, Choyke P, Menard C, Coleman J. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-Tesla scanner. *BJU international* 2008;101(2):181-185.
247. Monitoring prostate cancer. Consulté en juin 2014. [<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/prostate-cancer/treatment/monitoring-prostate-cancer#difference>]
248. Expectant management (watchful waiting) and active surveillance. Consulté en juin 2014. [<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-treating-watchful-waiting>]
249. Active surveillance. Consulté en juin 2014. [<http://prostatecanceruk.org/information/prostate-cancer/treatment/treatment-choices/active-surveillance>]
250. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(1):97-108.
251. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713-2719.
252. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T: Guidelines on prostate cancer. In.: *European Association of Urology*; 2014: 172.
253. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boeve ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strolin P, van Muilekom E, Schroder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597-603.
254. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2185-2190.
255. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178(6):2359-2364; discussion 2364-2355.

**RÉFÉRENCES**

256. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126-131.
257. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54(6):1297-1305.
258. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008;101(2):165-169.
259. Dall'Era MA, Kane CJ. Watchful waiting versus active surveillance: appropriate patient selection. *Curr Urol Rep* 2008;9(3):211-216.
260. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167(4):1664-1669.
261. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101-107.
262. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1672-1677.
263. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Wolters T, Gosselaar C, van Leenders GJ, Schroder FH. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007;51(5):1244-1250; discussion 1251.
264. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, Shinohara K, Meng MV, Greene KL, Carroll PR. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(2):228-234.
265. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, Loblaw A. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2014.
266. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-1942.
267. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
268. National Institute for Health and Care Excellence: Prostate cancer: diagnosis and treatment. In.: National Institute for Health and Care Excellence; 2014: 48.
269. Sim HG, Lim KH, Tay MH, Chong KT, Chiong E. Guidelines on management of prostate cancer. *Ann Acad Med Singapore* 2013;42(4):190-199.
270. Margel D, Nandy I, Wilson TH, Castro R, Fleshner N. Predictors of pathological progression among men with localized prostate cancer undergoing active surveillance: a sub-analysis of the REDEEM study. *J Urol* 2013;190(6):2039-2045.
271. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009;115(17):3868-3878.
272. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Janssens AC, Schroder FH, de Koning HJ. Anxiety and depression after prostate cancer diagnosis and treatment: 5-year follow-up. *Br J Cancer* 2006;94(8):1093-1098.
273. Roth A, Nelson CJ, Rosenfeld B, Warshowski A, O'Shea N, Scher H, Holland JC, Slovin S, Curley-Smart T, Reynolds T, Breitbart W. Assessing anxiety in men with prostate cancer: further data on the reliability and validity of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC). *Psychosomatics* 2006;47(4):340-347.



274. Steginga SK, Occhipinti S, Gardiner RA, Yaxley J, Heathcote P. Prospective study of men's psychological and decision-related adjustment after treatment for localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(4):751-756.
275. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, Partin AW, Carter HB, Sokoll LJ. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183(2):534-538.
276. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368-374.
277. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, Luger F, Gutschi S, Budaus L, Fisch M, Huland H, Graefen M, Haese A. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59(1):96-105.
278. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179(5):1804-1809; discussion 1809-1810.
279. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Fogue A, Nicolaiew N, Terry S, Allory Y, Loric S, Salomon L, Vacherot F, de la Taille A. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59(3):422-429.
280. Durand X, Xylinas E, Radulescu C, Haus-Cheymol R, Moutereau S, Ploussard G, Fougues A, Robert G, Vacherot F, Loric S, Allory Y, Ruffion A, de la Taille A. The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(1):43-49.
281. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, Black L, Rittmaster RS. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9821):1103-1111.
282. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528-534.
283. Chin J, Srigley J, Mayhew LA, Rumble RB, Crossley C, Hunter A, Fleshner N, Bora B, McLeod R, McNair S, Langer B, Evans A. Pathology tEPoPCSa: Guideline for optimization of surgical and pathological quality performance for radical prostatectomy in prostate cancer management. In.: *Cancer Care Ontario*; 2008.
284. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173-1178; discussion 1178.
285. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83-94.
286. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, Chao-Yu H, Klein EA, Scardino PT, Reuther A, Poppel HV, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(5):765-770.
287. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr., Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493-499; discussion 499.
288. Fitzsimons NJ, Presti JC, Jr., Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Freedland SJ. Is biopsy Gleason score independently associated with biochemical progression following radical prostatectomy after adjusting for pathological Gleason score? *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2453-2458; discussion 2458.
289. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185-2188.
290. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169(1):157-163.
291. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, Carroll PR. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* 2005;173(4):1126-1131.

**RÉFÉRENCES**

292. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910-914.
293. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273-1278.
294. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-565.
295. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T, Siemer S, Wullich B, Kamradt J, Lehmann J, Stoeckle M. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(4):1058-1065.
296. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Kollermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010;106(1):37-43.
297. Andersen S, Richardsen E, Nordby Y, Ness N, Storkersen O, Al-Shibli K, Donnem T, Bertilsson H, Busund LT, Angelsen A, Bremnes RM. Disease-specific outcomes of radical prostatectomies in Northern Norway; a case for the impact of perineural infiltration and postoperative PSA-doubling time. *BMC Urol* 2014;14:49.
298. Kang M, Jeong CW, Choi WS, Park YH, Cho SY, Lee S, Lee SB, Ku JH, Hong SK, Byun SS, Jeong H, Kwak C, Kim HH, Lee E, Lee SE. Pre- and post-operative nomograms to predict recurrence-free probability in Korean men with clinically localized prostate cancer. *PLoS One* 2014;9(6):e100053.
299. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI, Huland H. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(3):273-280.
300. Roder MA, Brasso K, Christensen IJ, Johansen J, Langkilde NC, Hvarnæs H, Carlsson S, Jakobsen H, Borre M, Iversen P. Survival after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer: a population-based study. *BJU Int* 2014;113(4):541-547.
301. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300-4305.
302. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol* 2009;181(1):75-80.
303. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Jr, Mangold LA, Humphreys E, Epstein JI, Partin AW, Freedland SJ. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 2006;107(6):1265-1272.
304. Donohue JF, Bianco FJ, Jr, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, Reuter VA, Eastham JA. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176(3):991-995.
305. Egawa S, Suyama K, Arai Y, Matsumoto K, Tsukayama C, Kuwano S, Baba S. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(2):74-81.
306. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):168-172.
307. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-771.
308. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, Marchioro G, Kneitz B, Walz J, Frohneberg D, Bangma CH, Graefen M, Tizzani A, Freja B, Karnes RJ, Montorsi F, Van Poppel H, Spahn M. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):584-592.

309. Brimo F, Xu B, Scarlata E, Begin LR, Spatz A, Salomon L, Zakaria AS, Ploussard G, Bladou F, Kassouf W, Tanguay S, Chevalier S, Ye H, Aprikian A. Biopsy characteristics in men with a preoperative diagnosis of prostatic adenocarcinoma with high Gleason score (8-10) predict pathologic outcome in radical prostatectomy. *Hum Pathol* 2014.
310. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, Partin AW, Pavlovich CP, Schaeffer EM. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(8):1122-1128.
311. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-128; discussion 128-129.
312. Imamoto T, Suzuki H, Utsumi T, Takano M, Suyama T, Kawamura K, Kamiya N, Naya Y, Ueda T, Ichikawa T. External validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology among Japanese patients. *Urology* 2010;76(2):404-410.
313. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61(5):1019-1024.
314. Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(1):43-48.
315. Kawamorita N, Saito S, Ishidoya S, Ito A, Saito H, Kato M, Arai Y. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: biochemical outcome. *Int J Urol* 2009;16(9):733-738.
316. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi106-114.
317. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445-1451.
318. Naya Y, Babaian RJ. The predictors of pelvic lymph node metastasis at radical retroperitoneal prostatectomy. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2306-2310.
319. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Erbersdobler A, Hammerer PG, Huland H. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):521-525.
320. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Hammerer PG, Huland H. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;159(6):2023-2029.
321. Briganti A, Capitanio U, Abdollah F, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Tutolo M, Salonia A, Freschi M, Rigatti P, Montorsi F. Assessing the risk of lymph node invasion in patients with intermediate risk prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. A novel prediction tool. *Prostate* 2012;72(5):499-506.
322. Gacci M, Schiavina R, Lanciotti M, Masieri L, Serni S, Vagnoni V, Abdollah F, Carini M, Martorana G, Montorsi F. External validation of the updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2013;90(3):277-282.
323. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK, Gallina A, Salonia A, Zanni G, Valiquette L, Graefen M, Huland H, Rigatti P, Montorsi F. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007;51(6):1573-1581.
324. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. 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. *Eur Urol* 2012;61(3):480-487.
325. Hansen J, Rink M, Bianchi M, Kluth LA, Tian Z, Ahyai SA, Shariat SF, Briganti A, Steuber T, Fisch M, Graefen M, Karakiewicz PI, Chun FK. External validation of the updated Briganti nomogram to predict lymph node invasion in prostate cancer patients undergoing extended lymph node dissection. *Prostate* 2013;73(2):211-218.

326. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Salonia A, La Macchia M, Di Muzio N, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):624-629.
327. Schiavina R, Manfredi F, Garofalo M, Bertaccini A, Vagnoni V, Guidi M, Borghesi M, Baccos A, Morselli-Labate AM, Concetti S, Martorana G. The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2011;108(8):1262-1268.
328. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788-793.
329. Karam JA, Svatek RS, Karakiewicz PI, Gallina A, Roehrborn CG, Slawin KM, Shariat SF. Use of preoperative plasma endoglin for prediction of lymph node metastasis in patients with clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1418-1422.
330. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1016-1021.
331. Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):33-37.
332. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150(1):110-114.
333. Saveria AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M. Robotic radical prostatectomy with the "Veil of Aphrodite" technique: histologic evidence of enhanced nerve sparing. *Eur Urol* 2006;49(6):1065-1073; discussion 1073-1064.
334. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133-139.
335. Graefen M, Walz J, Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(1):38-48.
336. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, Erbersdobler A, Henke RP, Michl U, Fernandez S, Huland H. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165(3):857-863.
337. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, Muramoto M, Reuter VE, Wheeler TM, Scardino PT. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171(5):1844-1849; discussion 1849.
338. Khoder WY, Waideh R, Buchner A, Becker AJ, Stief CG. Prospective comparison of one year follow-up outcomes for the open complete intrafascial retropubic versus interfascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Springerplus* 2014;3:335.
339. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody JO. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;51(3):648-657; discussion 657-648.
340. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;169(6):2147-2152.
341. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Schlesselman JJ, Soloway MS. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1853-1858.
342. Walsh PC. Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2001;57(6):1020-1024.
343. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998;159(4):1281-1285.

344. Nielsen ME, Schaeffer EM, Marschke P, Walsh PC. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2008;180(6):2557-2564; discussion 2564.
345. Flattery M, Harrington P, O'Neill M, Moran P, Telijer C. Health Technology Assessment of Robot-Assisted Surgery in Selected Surgical Procedures. In: Dublin: Health Information and Quality Authority Health Technology Assessment Directorate; 2012.
346. Ham W, Park S, Kim W, Koo K, Lee Y, Choi Y. Open versus robotic radical prostatectomy: a prospective analysis based on a single surgeons experience. *J Robot Surg* 2008;2(1):235-241.
347. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, Cavalleri S, Artibani W. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU Int* 2009;104(4):534-539.
348. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, Kibel AS, Kim SP, Konijeti R, Montorsi F, Nguyen PL, Sukumar S, Menon M, Sun M, Trinh QD. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419-1426.
349. Masterson TA, Cheng L, Boris RS, Koch MO. Open vs. robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon and pathologist comparison of pathologic and oncologic outcomes. *Urol Oncol* 2013;31(7):1043-1048.
350. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF, Tewari AK, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Rosen RC, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):382-404.
351. Ho C, Tsakonas E, Tran K, Cimon K, Severn M, Mierwinski-Urban M, Corcos J, Pautler S: Robot-Assisted Surgery Compared with Open Surgery and Laparoscopic Surgery: Clinical Effectiveness and Economic Analyses. Technology Report 137. In: Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011.
352. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, Ryan M. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013;20(3):312-321.
353. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431-452.
354. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Mottrie A, Patel VR, Van der Poel H, Rosen RC, Tewari AK, Wilson TG, Zattoni F, Montorsi F. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418-430.
355. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405-417.
356. Gardiner RA, Coughlin GD, Yaxley JW, Dungleison NT, Occhipinti S, Younie SJ, Carter RC, Williams SG, Medcraft RJ, Samaratunga HM, Perry-Keene JL, Payton DJ, Lavin MF, Chambers SK. A progress report on a prospective randomised trial of open and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(3):512-515.
357. Robertson C, Close A, Fraser C, Gurning T, Jia X, Sharma P, Vale L, Ramsay C, Pickard R. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int* 2013;112(6):798-812.
358. Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Arch Intern Med* 2004;164(1):83-91.
359. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS): La prostatectomie radicale assistée par robot. Note informative préparée par François Pierre Dussault. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). In.; 2010.
360. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *The New England journal of medicine* 2002;346(15):1128-1137.

361. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *The New England journal of medicine* 2003;349(22):2117-2127.
362. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G. Impact of hospital and surgeon volume on mortality and complications after prostatectomy. *The Journal of urology* 2008;180(1):155-162; discussion 162-153.
363. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *The New England journal of medicine* 2002;346(15):1138-1144.
364. Chun FK, Briganti A, Antebi E, Graefen M, Currelin E, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Haese A, Friedrich MG, Ahyai SA, Eichelberg C, Salomon G, Gallina A, Erbersdobler A, Perrotte P, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. *BJU international* 2006;98(6):1204-1209.
365. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology* 2003;170(6 Pt 1):2292-2295.
366. Gooden KM, Howard DL, Carpenter WR, Carson AP, Taylor YJ, Peacock S, Godley PA. The effect of hospital and surgeon volume on racial differences in recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Medical care* 2008;46(11):1170-1176.
367. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(3):401-405.
368. Raman JD, Dong S, Levinson A, Samadi D, Scherr DS. Robotic radical prostatectomy: operative technique, outcomes, and learning curve. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2007;11(1):1-7.
369. Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, Reuther AM, Kattan MW, Pontes JE, Scardino PT. The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99(15):1171-1177.
370. Barocas DA, Mitchell R, Chang SS, Cookson MS. Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2010;28(3):243-250.
371. Vesey SG, McCabe JE, Hounsoume L, Fowler S. UK radical prostatectomy outcomes and surgeon case volume: based on an analysis of the British Association of Urological Surgeons Complex Operations Database. *BJU international* 2012;109(3):346-354.
372. Steinsvik EA, Axcrone K, Angelsen A, Beisland C, Dahl A, Eri LM, Haug ES, Svindland A, Fossa S. Does a surgeon's annual radical prostatectomy volume predict the risk of positive surgical margins and urinary incontinence at one-year follow-up? Findings from a prospective national study. *Scandinavian journal of urology* 2013;47(2):92-100.
373. Savage CJ, Vickers AJ. Low annual caseloads of United States surgeons conducting radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2009;182(6):2677-2679.
374. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, Hollenbeck BK, Hu JC, Shariat SF, Sun M, Vickers AJ. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013;64(5):786-798.
375. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, Martinez-Pineiro L, Janetschek G, Guillonneau B. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(5):475-480.
376. Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, Hruza M, Rozet F, Cathelineau X, Janetschek G, Nassar F, Turk I, Vanni AJ, Gill IS, Koenig P, Kaouk JH, Martinez-Pineiro L, Pansadoro V, Emiliozzi P, Bjartell A, Jiborn T, Eden C, Richards AJ, Van Velthoven R, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Su LM, Pavlovich CP, Levinson AW, Touijer KA, Vickers A, Guillonneau B. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010;184(6):2291-2296.
377. Thompson JE, Egger S, Bohm M, Haynes AM, Matthews J, Rasiah K, Stricker PD. Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *Eur Urol* 2014;65(3):521-531.
378. Davis JW, Kreaden US, Gabbert J, Thomas R. Learning curve assessment of robot-assisted radical prostatectomy compared with open-surgery controls from the premier perspective database. *Journal of endourology / Endourological Society* 2014;28(5):560-566.
379. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, Dasgupta P, Ahmed K. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int* 2014;114(4):617-629.



380. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-852.
381. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, Minisola F, Gentilucci A, Alfaroni A, Ricciuti GP, Marcantonio A, Lisi D, Gentile V, Passariello R, Sciarra A. Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012;9(8):2157-2166.
382. Valicenti RK, Chervoneva I, Gomella LG. Importance of margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason score 7 pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1093-1097.
383. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-907.
384. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29(8):856-862.
385. Teh BS, Bastasch MD, Mai WY, Kattan MW, Butler EB, Kadmon D. Long-term benefits of elective radiotherapy after prostatectomy for patients with positive surgical margins. *J Urol* 2006;175(6):2097-2101; discussion 2101-2092.
386. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stockle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2924-2930.
387. Anscher MS, Prosnitz LR. Multivariate analysis of factors predicting local relapse after radical prostatectomy--possible indications for postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(4):941-947.
388. Collette L, van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662-2672.
389. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993;150(1):135-141.
390. McKay RR, Choueiri TK, Taplin ME. Rationale for and review of neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. *Drugs* 2013;73(13):1417-1430.
391. Lou DY, Fong L. Neoadjuvant therapy for localized prostate cancer: Examining mechanism of action and efficacy within the tumor. *Urologic oncology* 2014.
392. Dalkin BL, Ahmann FR, Nagle R, Johnson CS. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* 1996;155(4):1357-1360.
393. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Belanger A, Candas B. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 1997;49(3A Suppl):56-64.
394. Fair WR, Rabbani F, Bastar A, Betancourt J. Neoadjuvant Hormone Therapy Before Radical Prostatectomy: Update on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Trials. *Molecular urology* 1999;3(3):253-260.
395. van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, Gomez JL, Cusan L, Labrie F. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999;53(3):523-529.
396. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. European urology* 2000;38(6):706-713.

397. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C, Van Rensselaer S. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *The Journal of urology* 2001;166(2):500-506; discussion 506-507.
398. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *The Journal of urology* 2002;167(1):112-116.
399. Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli A, Selvaggi FP, Comeri G, Fiaccavento G, Guazzieri S, Lembo A, Cosciani-Cunico S, Potenzoni D, Muto G, Mazzucchelli R, Santinelli A. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *Journal of clinical pathology* 2002;55(7):508-513.
400. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU international* 2002;90(6):561-566.
401. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, Chatterjee S. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2003;170(3):791-794.
402. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urologia internationalis* 2004;72(3):189-195.
403. Gravina GL, Festuccia C, Galatioto GP, Muzi P, Angelucci A, Ronchi P, Costa AM, Bologna M, Vicentini C. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology* 2007;70(4):728-733.
404. Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU international* 2010;105(2):185-190.
405. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews* 2009;35(1):9-17.
406. Richard V, Paillard MJ, Mouillet G, Lescut N, Maurina T, Guichard G, Montcuquet P, Martin L, Kleinclauss F, Thiery-Vuillemin A. [Neoadjuvant before surgery treatments: state of the art in prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2014;24(9):595-607.
407. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380(9858):2018-2027.
408. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329-2335.
409. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-962.
410. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;48(2):369-375.
411. Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, Swanson SK, Wong WW. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2003;170(5):1833-1837.
412. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572-578.
413. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(12):CD007234.



414. Valicenti RK, Thompson I, Jr., Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, Sartor O, Klein E, Hahn C, Michalski J, Roach M, 3rd, Faraday MM. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):822-828.
415. Shaikh MP HM, Wu M-J. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see strategy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 7):Abstract 19.
416. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM, Jr., Redman MW, Canby-Hagino ED, Higgins BA, Sullivan JW, Lemmon D, Breslin S, Crawford ED, Southwest Oncology G. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(1):112-120.
417. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. Version 2.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), consulté en ligne le 26 mai 2014. 85 p.
418. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472-479.
419. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, Vizzello D, Sun M, Karakiewicz PI, Menon M, Montorsi F, Briganti A. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2014.
420. Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, Parker C, Griffin C, Bidmead M, Warrington J, Dearnaley D. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2013;109(3):651-657.
421. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1056-1063.
422. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1310-1317.
423. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-1111.
424. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-487.
425. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-1996.
426. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014.
427. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bahary J-P, Lau HY, Duclos M, Parliament M, Morton G, Hamstra DA, Seider MJ, Lock M, Patel M, Gay HA, Vigneault E, Dignam J. A randomized trial of 79,2Gy versus 70,2Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 7):Abstract 4.
428. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041.
429. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.

**RÉFÉRENCES**

430. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):639-648.
431. Hardcastle N, Davies A, Foo K, Miller A, Metcalfe PE. Rectal dose reduction with IMRT for prostate radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(3):235-248.
432. Kao J, Turian J, Meyers A, Hamilton RJ, Smith B, Vijayakumar S, Jani AB. Sparing of the penile bulb and proximal penile structures with intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2004;77(914):129-136.
433. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):267-284.
434. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, Bahary JP, Morton GC, Parliament MB, Sandler HM. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):932-938.
435. Mock U, Bogner J, Georg D, Auberger T, Potter R. Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon- versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181(7):448-455.
436. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):649-656.
437. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, McKenzie M, Morris J, Otto K. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):996-1001.
438. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):685-691.
439. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna L, Cattaneo GM, Calandrino R, Di Muzio N. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93(2):207-212.
440. Dolezel M, Odrazka K, Vaculikova M, Vanasek J, Sefrova J, Paluska P, Zouhar M, Jansa J, Macingova Z, Jarosova L, Brodak M, Moravek P, Hartmann I. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol* 2010;186(4):197-202.
441. Sharma NK, Li T, Chen DY, Pollack A, Horwitz EM, Buyyounouski MK. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in patients treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):437-444.
442. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124-1129.
443. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, Armstrong K. Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e325-334.
444. Kim S, Shen S, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Dolan M, Shao YH, Lu-Yao GL. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(5):908-916.
445. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307(15):1611-1620.
446. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1053-1058.

447. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, Miller DC, Hollenbeck BK. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):162-168.
448. Vavassis P, Nguyen DH, Bahary JP, Yassa M. Hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(7):965-972.
449. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Benassi M, Strigari L. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1013-1021.
450. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, Pinzi V, Arcangeli G. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1172-1178.
451. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, Gao A, Hassan S, Horwich A, Huddart R, Khoo V, Kirkbride P, Mayles H, Mayles P, Naismith O, Parker C, Patterson H, Russell M, Scrase C, South C, Staffurth J, Hall E. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):43-54.
452. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, Choi S, Du W, Frank SJ, Johnson J, Kanke J, Kudchadker RJ, Lee AK, Mahmood U, McGuire SE, Kuban DA. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1074-1084.
453. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, Versmessen H, Griskevicius R, De Ridder M, Storme G, Aleknavicius E, Janulionis E, Valuckas KP. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol* 2013;8:206.
454. Norkus D, Miller A, Plieskiene A, Janulionis E, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma: a report on the first-year biochemical response. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(6):469-475.
455. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3860-3868.
456. Marcus DM, Jani AB, Godette K, Rossi PJ. A review of low-dose-rate prostate brachytherapy--techniques and outcomes. *J Natl Med Assoc* 2010;102(6):500-510.
457. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):839-850.
458. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):376-381.
459. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-333.
460. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):39-47.
461. Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1297-1303.
462. Dickinson PD, Malik J, Mandall P, Swindell R, Bottomley D, Hoskin P, Logue JP, Wylie JP. Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK. *BJU Int* 2014;113(5):748-753.
463. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, Pai H, Pickles T, Tyldesley S. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2013;119(8):1537-1546.

464. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Toya K, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Outcomes following iodine-125 prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. *Radiother Oncol* 2013;109(2):241-245.
465. Genebes C, Filleron T, Graff P, Jonca F, Huyghe E, Thoulouzan M, Soulie M, Malavaud B, Aziza R, Brun T, Delannes M, Bachaud JM. Conventional versus automated implantation of loose seeds in prostate brachytherapy: analysis of dosimetric and clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):651-658.
466. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, Wallner KE. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1336-1342.
467. Crook J, Borg J, Evans A, Toi A, Saibishkumar EP, Fung S, Ma C. 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1,100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1323-1329.
468. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):50-56.
469. Nobes JP, Wells IG, Khaksar SJ, Money-Kyrle JF, Laing RW, Langley SE. Biochemical relapse-free survival in 400 patients treated with I-125 prostate brachytherapy: the Guildford experience. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1):61-66.
470. Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, Palmgren JE, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy--morbidity and outcome results. *Radiother Oncol* 2009;91(2):213-216.
471. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(5 Suppl):S20-24.
472. Martin AG, Roy J, Beaulieu L, Pouliot J, Harel F, Vigneault E. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):334-341.
473. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):6-19.
474. Morris WJ TS, Pai HH, Halperin R, McKenzie MR, Duncan G, Murray N, Hamm J., ASCENDE-RT: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *ASCO 2015 Genitourinary Cancers Symposium 2015;Abstract #3.*
475. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217-222.
476. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, Kovacs G. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107(3):325-332.
477. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, Cohen GN, Zaider M, Ghilezan M, Hsu IC. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):20-32.
478. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbl O, Beckmann G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality-of-life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708-716.
479. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177(1):123-127; discussion 127.
480. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13(6):529-541.
481. Komiya A, Fujiiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, Nozaki T, Iida H, Nomura K, Fuse H. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *Int J Urol* 2013;20(2):185-192.

482. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, Thalmann GN, Aebbersold DM. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:122.
483. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, Bryant L. High-dose-rate brachytherapy with two or three fractions as monotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2014;112(1):63-67.
484. Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O, Nakai Y, Isohashi F, Seo Y, Otani Y, Koizumi M, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: a dose reduction trial. *Radiother Oncol* 2014;110(1):114-119.
485. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Role of novel risk classification method, Prostate Cancer Risk Index (PRIx) for clinically localized prostate cancer after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy. *Anticancer Res* 2014;34(6):3077-3081.
486. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24(5):1141-1162.
487. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1307-1316.
488. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR, Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-655.
489. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-5373.
490. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR, Jr., Shipley WS. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1904-1911.
491. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-1073.
492. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176(2):544-547.
493. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-2504.
494. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-1290.
495. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516-2527.
496. Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol* 2013;3(3):234-240.
497. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-591.

**RÉFÉRENCES**

498. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800-807.
499. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-295.
500. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451-459.
501. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107-118.
502. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-827.
503. Nabid A, Carrier N, Martin A-G, Bahary J-P, Souhami L, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized trial. In: 2013 ASCO Annual Meeting: 2013. *J Clin Oncol*: abstr LBA4510.
504. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62(2):213-219.
505. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104-2111.
506. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-308.
507. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, Cowan R, Kostashuk EC, Anderson J, Swanson G, Parmar MK, Hayter C, Jovic G, Hiltz A, Hetherington J, Sathya J, Barber JB, McKenzie M, El-Sharkawi S, Souhami L, Hardman PD, Chen BE, Warde P. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015.
508. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, Hanks G, Shipley W. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):437-441.
509. Xiong T, Turner RM, Wei Y, Neal DE, Lyrtzopoulos G, Higgins JP. Comparative efficacy and safety of treatments for localised prostate cancer: an application of network meta-analysis. *BMJ open* 2014;4(5):e004285.
510. Larocque B, Asselin, Geneviève, Coulombe, Martin et Rhains, Marc. Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire (UETMIS) du CHU de Québec. Les options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé au CHU de Québec, Québec, 2014, XI-117 p.
511. Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G, Verkooijen HM, Rapiti E, Zanetti R, Miralbell R, Bouchardy C. Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1944-1950.
512. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. *J Urol* 2007;177(3):932-936.
513. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(22):5226-5234.



**RÉFÉRENCES**

514. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen WD, Gupta S, Whalen CC, Bodner D, Resnick MI, Rimm AA, Koroukian SM. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):15-23.
515. DeGroot JM, Brundage MD, Lam M, Rohland SL, Heaton J, Mackillop WJ, Siemens DR, Groome PA. Prostate cancer-specific survival differences in patients treated by radical prostatectomy versus curative radiotherapy. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5-6):E299-305.
516. Hoffman RM, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Barry MJ, Goodman M, Hamilton AS, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Penson DF. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):711-718.
517. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, Vickers A, Scardino PT. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1508-1513.
518. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, Blute ML, Buyyounouski MK. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883-2891.
519. Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Lubahn JD, Haslag-Minoff J, Deasy JO, Michalski JM, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Rabah DM, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2012;187(4):1259-1265.
520. Nepple KG, Stephenson AJ, Kallogjeri D, Michalski J, Grubb RL, 3rd, Strobe SA, Haslag-Minoff J, Piccirillo JF, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Yu C, Kattan MW, Kibel AS. Mortality after prostate cancer treatment with radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or brachytherapy in men without comorbidity. *Eur Urol* 2013;64(3):372-378.
521. Liu L, Coker AL, Du XL, Cormier JN, Ford CE, Fang S. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol* 2008;97(7):583-591.
522. Abdollah F, Schmitges J, Sun M, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: A population-based analysis. *Int J Urol* 2012.
523. Sun M, Sammon JD, Becker A, Roghmann F, Tian Z, Kim SP, Larouche A, Abdollah F, Hu JC, Karakiewicz PI, Trinh QD. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: A comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* 2013;113:200-208.
524. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: Observational study of mortality outcomes. *BMJ (Online)* 2014;348.
525. Arvold ND, Chen MH, Moul JW, Moran BJ, Dosoretz DE, Banez LL, Katin MJ, Braccioforte MH, D'Amico AV. Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease. *J Urol* 2011;186(1):91-96.
526. Schymura MJ, Kahn AR, German RR, Hsieh MC, Cress RD, Finch JL, Fulton JP, Shen T, Stuckart E. Factors associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: results from the CDC-NPCR Patterns of Care Study (PoC1). *BMC Cancer* 2010;10:152.
527. Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, de Paula B, Macias V, Marino A, Hervas A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de Leon J, Sancho G, Boladeras A, Ayala A, Craven-Bratle J, Avila M, Cunillera O, Pardo Y, Alonso J, Aguilo F. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol* 2013.
528. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(19):1977-1984.
529. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-1154.

530. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708-1717.
531. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932-942.
532. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkun D, Wheeler T. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2012;367(3):203-213.
533. Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, Menon M. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach. *J Urol* 2007;177(3):911-915.
534. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(13):950-958.
535. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. *Eur Urol* 2011;60(5):920-930.
536. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, Montagnon C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006;296(22):2683-2693.
537. Ladjevardi S, Sandblom G, Berglund A, Varenhorst E. Tumour grade, treatment, and relative survival in a population-based cohort of men with potentially curable prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(4):631-638.
538. Rice KR, Colombo ML, Wingate J, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Brassell SA. Low risk prostate cancer in men  $\geq$  70 years old: To treat or not to treat. *Urol Oncol* 2011.
539. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Trinh Q, Schiffmann J, Tian Z, Kim SP, Nguyen PL, Graefen M, Montorsi F, Sun M, Abdollah F. Intensity-Modulated Radiation Therapy Leads to Survival Benefit Only in Patients with High-Risk Prostate Cancer: a Population-Based Study. *Ann Oncol* 2014.
540. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Japanese journal of clinical oncology* 2006;36(12):789-793.
541. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;72(4):980-988.
542. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, Levendag PC, Incrocci L. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;79(4):1004-1012.
543. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Benassi M, Strigari L. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;79(4):1013-1021.
544. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;78(1):11-18.
545. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bournoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;80(4):1056-1063.



546. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;60(4):1056-1065.
547. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(16):1144-1154.
548. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977-1984.
549. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, Rodrigues G, Radwan J, Venkatesan V, Moussa M, Downey DB, Bauman G. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2c-T3b prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2008;11(1):40-45.
550. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, Gao A, Hassan S, Horwich A, Huddart R, Khoo V, Kirkbride P, Mayles H, Mayles P, Naismith O, Parker C, Patterson H, Russell M, Scrase C, South C, Staffurth J, Hall E. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(1):43-54.
551. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer* 2005;92(3):488-498.
552. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9149):267-272.
553. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2007;8(6):475-487.
554. Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, Matthews JH, Scrase CD, Jose CC, Logue J, Stephens RJ. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN4772397). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007;83(1):31-41.
555. Donnelly B SJ, Brasher P, et al.. Randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *The American Urological Association Annual Meeting. Abstract 1141. 2007.*
556. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, Robinson J, Trpkov K. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(2):323-330.
557. Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36(6):493-498.
558. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67(5):1418-1424.
559. Johansson E, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Onelov E, Johansson JE, Steineck G. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *European urology* 2009;55(2):422-430.
560. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, Bill-Axelsson A. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2011;12(9):891-899.

561. Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, Levendag PC. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004;73(1):1-9.
562. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, Samson MJ, Levendag PC. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999;43(4):727-734.
563. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Who dies of disease? International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;79(5):1310-1317.
564. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70(1):67-74.
565. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(25):6132-6138.
566. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, Benassi M, Landoni V. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 2009;28:117.
567. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma : a report on acute toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2009;185(11):715-721.
568. Norkus D, Miller A, Plieskiene A, Janulionis E, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma: a report on the first-year biochemical response. *Medicina* 2009;45(6):469-475.
569. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(13):1990-1996.
570. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;61(4):1019-1034.
571. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;64(4):1151-1161.
572. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002;53(5):1097-1105.
573. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, Trpkov K, Lau H, Scott C, Thomas B. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009;115(20):4695-4704.
574. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;48(3):635-642.

575. Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, Graham JD, Dearnaley DP. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: results from the UK Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN4772397). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;77(3):773-783.
576. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, Mayles WP, Yarnold JR. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997;42(2):121-136.
577. van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Dohle GR, van Putten WL, Incrocci L. Dose-volume parameters of the corpora cavernosa do not correlate with erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;71(3):795-800.
578. Widmark A. Prospective Randomized Trial Comparing External Beam Radiotherapy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer (T1b-T2, pN0, Grade 1-2, M0). 2011 annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO 2011. <http://www.oncolink.org/conferences/article.cfm?id=2171&ss=350>.
579. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Di Matteo AC, Roos DE, Penniment MG, Borg MF. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003;55(4):943-955.
580. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, Weerasinghe S, Abeysinghe P. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66(4):1072-1083.
581. Yeoh EK, Holloway RH, Fraser RJ, Botten R, Di Matteo A, Moore JW, Schoeman MN, Bartholomeusz DL. Anorectal function after three- versus two-dimensional radiation therapy for carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;73(1):46-52.
582. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106-1111.
583. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294(10):1233-1239.
584. Bellizzi KM, Latini DM, Cowan JE, DuChane J, Carroll PR. Fear of recurrence, symptom burden, and health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2008;72(6):1269-1273.
585. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(24):3916-3922.
586. Gacci M, Simonato A, Masieri L, Gore JL, Lanciotti M, Mantella A, Rossetti MA, Serni S, Varca V, Romagnoli A, Ambruosi C, Venzano F, Esposito M, Montanaro T, Carmignani G, Carini M. Urinary and sexual outcomes in long-term (5+ years) prostate cancer disease free survivors after radical prostatectomy. *Health and quality of life outcomes* 2009;7:94.
587. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine* 2008;358(12):1250-1261.
588. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(19):1582-1592.

589. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, Valentine K, Dechet C. Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. *Urology* 2009;73(6):1336-1340.
590. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 2000;88(6):1454-1463.
591. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology* 2007;70(6):1127-1130.
592. Litwin MS, Melmed GY, Nakazon T. Life after radical prostatectomy: a longitudinal study. *The Journal of urology* 2001;166(2):587-592.
593. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Stoddard ML, Flanders SC, Carroll PR. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology* 1999;53(1):180-186.
594. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, Nyquist L, Sanda MG. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20(2):557-566.
595. Roeloffzen EM, Hinnen KA, Battermann JJ, Monninkhof EM, van Roermund JG, van Gellekom MP, Frank SJ, van Vulpen M. The impact of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy on health-related quality of life. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;77(5):1322-1328.
596. Roeloffzen EM, Lips IM, van Gellekom MP, van Roermund J, Frank SJ, Battermann JJ, van Vulpen M. Health-related quality of life up to six years after (125I) brachytherapy for early-stage prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;76(4):1054-1060.
597. Dandapani SV, Sanda MG. Measuring health-related quality of life consequences from primary treatment for early-stage prostate cancer. *Seminars in radiation oncology* 2008;18(1):67-72.
598. Lamb MN, Trabinino L, Hackford A. Patients' perspectives on fecal incontinence after brachytherapy for localized prostate cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2011;54(5):615-621.
599. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(21):3979-3986.
600. Pettersson A, Johansson B, Persson C, Berglund A, Turesson I. Effects of a dietary intervention on acute gastrointestinal side effects and other aspects of health-related quality of life: a randomized controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012;103(3):333-340.
601. Brassell SA, Elsamanoudi SI, Cullen J, Williams ME, McLeod DG. Health-related quality of life for men with prostate cancer--an evaluation of outcomes 12-24 months after treatment. *Urologic oncology* 2013;31(8):1504-1510.
602. Beard CJ, Propert KJ, Rieker PP, Clark JA, Kaplan I, Kantoff PW, Talcott JA. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15(1):223-229.
603. Monga U, Jaweed M, Kerrigan AJ, Lawhon L, Johnson J, Vallbona C, Monga TN. Neuromuscular fatigue in prostate cancer patients undergoing radiation therapy. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1997;78(9):961-966.
604. Penson DF, Litwin MS, Aaronson NK. Health related quality of life in men with prostate cancer. *The Journal of urology* 2003;169(5):1653-1661.
605. Lee WR, McQuellon RP, Harris-Henderson K, Case LD, McCullough DL. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy (PIB) for clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;46(1):77-81.
606. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer--a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):58-68.

607. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12(4):353-360.
608. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, Chang M, Kulkarni GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):223-231.
609. Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Graefen M, Arjane P, Duclos A, Lattouf JB, Saad F, Valiquette L, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. The Rate of Secondary Malignancies After Radical Prostatectomy Versus External Beam Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Population-Based Study on 17,845 Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010;76(2):342-348.
610. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;98(1):81-86.
611. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 2006;107(5):991-998.
612. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180(5):2005-2009; discussion 2009-2010.
613. Singh AK, Mashtare TL, McCloskey SA, Seixas-Mikelus SA, Kim HL, May KS. Increasing age and treatment modality are predictors for subsequent diagnosis of bladder cancer following prostate cancer diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1086-1094.
614. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-824.
615. Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):661-668.
616. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *The Journal of urology* 2010;183(6):2206-2212.
617. Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, Fernandez P, Macias V, Marino A, Hervas A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de Leon J, Craven-Bratle J, Suarez JF, Boladeras A, Pont A, Ayala A, Sancho G, Martinez E, Alonso J, Ferrer M. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(31):4687-4696.
618. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term Health-related Quality of Life After Primary Treatment for Localized Prostate Cancer: Results from the CaPSURE Registry. *European urology* 2014.
619. Chen RC, Chang P, Vetter RJ, Lukka H, Stokes WA, Sanda MG, Watkins-Bruner D, Reeve BB, Sandler HM. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in prostate cancer treatment trials. *Journal of the National Cancer Institute* 2014;106(7).
620. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517-522.
621. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, Chen DY, Pollack A. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125I) permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):338-345.
622. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, Swanson SK. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009;115(23):5596-5606.
623. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):43-49.
624. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, Gustafson G, Ye H, Martinez A. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):204-212.

**RÉFÉRENCES**

625. Lesperance RN, Kjorstadt RJ, Halligan JB, Steele SR. Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer. *Am J Surg* 2008;195(5):616-620; discussion 620.
626. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology* 2011;77(4):986-990.
627. Kim S, Shen S, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Dolan M, Shao YH, Lu-Yao GL. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *European Urology* 2011;60(5):908-916.
628. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009;27(5):607-612.
629. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol* 2007;178(2):529-534; discussion 534.
630. Schapira MM, Lawrence WF, Katz DA, McAuliffe TL, Nattinger AB. Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer. *Med Care* 2001;39(3):243-253.
631. van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H, Witjes JA, Stalmeier PFM. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013;108(9):1784-1789.
632. Anandadas CN, Davidson SE, Clarke NW, Brown SCW, Logue JP, Gilmore L, Swindell R, Collins GN, O'Reilly PH, Wemyss-Holden GD, Lau MW, Javle PM, Ramani VA, Brough RJ, Wylie JP, Cowan RA. Quality of Life in Men Treated for Early Prostate Cancer: A Prospective Patient Preference Cohort Study. *Journal of Cancer Therapy* 2011;2:448-457.
633. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250-1261.
634. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203-213.
635. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P, Ward J, O'Connell DL, Armstrong BK. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b4817.
636. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, Schroder FH, de Koning HJ. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;116(2):291-296.
637. Siegel T, Moul JW, Spevak M, Alvord WG, Costabile RA. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2001;165(2):430-435.
638. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clinical interventions in aging* 2010;5:187-197.
639. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 2012;48(6):837-844.
640. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, van Poppel H, Roach M, Stephenson A, Wiegel T, Zelefsky MJ. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(6):1034-1043.
641. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177(2):540-545.
642. Mir MC, Li J, Klink JC, Kattan MW, Klein EA, Stephenson AJ. Optimal Definition of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Depends on Pathologic Risk Factors: Identifying Candidates for Early Salvage Therapy. *Eur Urol* 2013.



643. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499-1507.
644. Mir MC, Li J, Klink JC, Kattan MW, Klein EA, Stephenson AJ. Optimal definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy depends on pathologic risk factors: identifying candidates for early salvage therapy. *European urology* 2014;66(2):204-210.
645. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(22):5039-5046.
646. Morgan TM, Meng MV, Cooperberg MR, Cowan JE, Weinberg V, Carroll PR, Lin DW. A risk-adjusted definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014;17(2):174-179.
647. Paller CJ, Antonarakis ES. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11(1):14-23.
648. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607-611.
649. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, Brambs HJ, Sokiranski R. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997;70(838):995-999.
650. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, De KJ, Freedland SJ. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2260-2264.
651. Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, Rangel LJ, King BF, Mynderse LA. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014;21(3):7283-7289.
652. Rischke HC, Schafer AO, Nestle U, Volegova-Neher N, Henne K, Benz MR, Schultze-Seemann W, Langer M, Grosu AL. Detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy in terms of salvage radiotherapy using dynamic contrast enhanced-MRI without endorectal coil. *Radiat Oncol* 2012;7:185.
653. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, Oto A. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):378-384.
654. Roy C, Foudi F, Charton J, Jung M, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Comparative sensitivities of functional MRI sequences in detection of local recurrence of prostate carcinoma after radical prostatectomy or external-beam radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(4):W361-368.
655. Moreira DM, Cooperberg MR, Howard LE, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Amling CL, Kuchibhatla M, Freedland SJ. Predicting bone scan positivity after biochemical recurrence following radical prostatectomy in both hormone-naive men and patients receiving androgen-deprivation therapy: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(1):91-96.
656. Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP, Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(4):1387-1391.
657. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, Kelly KW, Chen HN, Schoder H, Hricak H, Scardino PT, Kattan MW. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1962-1968.
658. Loeb S, Makarov DV, Schaeffer EM, Humphreys EB, Walsh PC. Prostate specific antigen at the initial diagnosis of metastasis to bone in patients after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184(1):157-161.
659. Roscigno M, Cozzarini C, Scattoni V, Bertini R, Da Pozzo L, Pasta A, Montorsi F, Bolognesi A, Fiorino C, Colombo R, Fazio F, Rigatti P. A reappraisal of the role of vesicourethral anastomosis biopsy in patient candidates for salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2007;82(1):30-37.
660. Deliveliotis C, Manousakas T, Chrisofos M, Skolarikos A, Delis A, Dimopoulos C. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *World J Urol* 2007;25(3):309-313.
661. Naya Y, Okihara K, Evans RB, Babaian RJ. Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2005;66(2):350-355.

**RÉFÉRENCES**

662. Saleem MD, Sanders H, Abu El Naser M, El-Galley R. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 1998;51(2):283-286.
663. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219(2):432-439.
664. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC, Jr., Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996;47(2):225-231.
665. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP, Jr., Hinman J, Raasch J, Cummings GD, Grignon D, Littrup PJ. Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. *Urology* 1999;54(6):1044-1048.
666. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993;149(5):1024-1028.
667. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001;166(1):111-115.
668. Rogers R, Grossfeld GD, Roach M, 3rd, Shinohara K, Presti JC, Jr., Carroll PR. Radiation therapy for the management of biopsy proved local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(5):1748-1753.
669. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-1825.
670. vander Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML. Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997;49(1):65-70.
671. Karlin JD, Koontz BF, Freedland SJ, Moul JW, Grob BM, Wan W, Hagan MP, Anscher MS, Moghanaki D. Identifying appropriate patients for early salvage radiotherapy after prostatectomy. *J Urol* 2013;190(4):1410-1415.
672. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, van Tol-Geerdink JJ, Kiemeny LA, Vergunst H, Smans AJ, Kaanders JH, Alfred Witjes J. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97(3):467-473.
673. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Scardino PT, Eastham JA, Zelefsky MJ. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):112-118.
674. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760-2769.
675. Bernard JR, Jr., Buskirk SJ, Heckman MG, Diehl NN, Ko SJ, Macdonald OK, Schild SE, Pisansky TM. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):735-740.
676. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, Collie AC, Ferrigni RG, Myers RP, Prussak KA, Heckman MG, Crook JE, Parker AS, Igel TC. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006;176(3):985-990.
677. Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, Sroka-Perez G, Hohenfellner M, Debus J. Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1411-1417.
678. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-2041.
679. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291(11):1325-1332.



680. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009-1016.
681. Alongi F, De Bari B, Campostrini F, Arcangeli S, Matei DV, Lopci E, Petralia G, Bellomi M, Chiti A, Magrini SM, Scorsetti M, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):550-563.
682. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61(5):961-971.
683. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, Cox BW, Zelefsky MJ. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13(2):111-116.
684. Tharp M, Hardacre M, Bennett R, Jones WT, Stuhldreher D, Vaught J. Prostate high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy* 2008;7(3):231-236.
685. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, Gottschalk AR, Pouliot J, Roach M, 3rd, Hsu IC. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67(4):1106-1112.
686. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, Schlomm T, Freedland SJ. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013;64(6):905-915.
687. Ramey SJ, Marshall DT. Re-irradiation for salvage of prostate cancer failures after primary radiotherapy. *World J Urol* 2013;31(6):1339-1345.
688. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):483-489.
689. Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw DA, Cheung P, Pearce M. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):983-989.
690. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, Allen PK, Lee AK, Tucker SL, Pisters L, Babaian RJ, Kuban D. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):134-140.
691. Jang JW, Hwang WT, Guzzo TJ, Wein AJ, Haas NB, Both S, Vapiwala N. Upfront androgen deprivation therapy with salvage radiation may improve biochemical outcomes in prostate cancer patients with post-prostatectomy rising PSA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1493-1499.
692. King CR, Presti JC, Brooks JD, Gill H, Spiotto MT. Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1472-1477.
693. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1227-1232.
694. Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E, Cheung P, Deboer G, Chander S. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):78-83.
695. Pearce M, Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw A, Cheung P. Prospective assessment of gastrointestinal and genitourinary toxicity of salvage radiotherapy for patients with prostate-specific antigen relapse or local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):792-798.
696. Payne H, Khan A, Chowdhury S, Davda R. Hormone therapy for radiorecurrent prostate cancer. *World journal of urology* 2013;31(6):1333-1338.

697. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, 3rd, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-1605.
698. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer* 2008;112(2):307-314.
699. Mydin AR, Dunne MT, Finn MA, Armstrong JG. Early salvage hormonal therapy for biochemical failure improved survival in prostate cancer patients after neoadjuvant hormonal therapy plus radiation therapy--a secondary analysis of irish clinical oncology research group 97-01. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;85(1):101-108.
700. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Timing of salvage hormonal therapy in prostate cancer patients with unfavorable prognosis treated with radiotherapy: a secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;78(5):1301-1306.
701. Tenenholz TC, Shields C, Ramesh VR, Tercilla O, Hagan MP. Survival benefit for early hormone ablation in biochemically recurrent prostate cancer. *Urologic oncology* 2007;25(2):101-109.
702. Shipley WU, Desilvio M, Pilepich MV, Roach M, 3rd, Wolkov HB, Sause WT, Rubin P, Lawton CA. Early initiation of salvage hormone therapy influences survival in patients who failed initial radiation for locally advanced prostate cancer: A secondary analysis of RTOG protocol 86-10. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;64(4):1162-1167.
703. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20(23):4567-4573.
704. Alongi F, De Bari B, Camprostrini F, Arcangeli S, Matei DV, Lopci E, Petralia G, Bellomi M, Chiti A, Magrini SM, Scorsetti M, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: a review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2013;88(3):550-563.
705. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97(4):1127-1133.
706. Klotz L OJ, Ding K et al. (2011) A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Oncol* 29 (suppl 7, abstract 3).
707. NICE. NICE clinical guideline 58 – Prostate cancer 15; 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf>.
708. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008;179(5):1830-1837; discussion 1837.
709. Ide H, Nakashima J, Kono H, Kikuchi E, Nagata H, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M. Prognostic stratification in patients who received hormonal therapy for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(2):177-180.
710. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(3):1141-1147.
711. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-1788.
712. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyal S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903.

713. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-577.
714. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SC, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol Int* 2005;75(3):217-221.
715. Wilkins A, Shahidi M, Parker C, Gunapala R, Thomas K, Huddart R, Horwich A, Dearnaley D. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E727-735.
716. Heyns CF, Simonin MP, Grosgrain P, Schall R, Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226-231.
717. Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, Malmberg A, Persson BE. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists. *Eur Urol* 2014.
718. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schroder FH, Miller K, Boccon-Gibod L, Malmberg A, Olesen TK, Persson BE, Klotz L. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83(5):1122-1128.
719. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schroder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-1538.
720. Brawer MK. Challenges with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: flare and surge. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 7:S12-18.
721. Scher HI, Buchanan G, Gerald W, Butler LM, Tilley WD. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(3):459-476.
722. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144(4):934-941.
723. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouquet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321(7):413-418.
724. Fernandez del Moral P, Litjens TT, Weil EH, Debruyne FM. Can combined DES and LHRH depot therapy (ICI 118630) prevent endocrinologic and clinical flare-up in metastatic prostate cancer? *Urology* 1988;32(2):137-140.
725. Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, Steg A. Cyproterone acetate lead-in prevents initial rise of serum testosterone induced by luteinizing hormone-releasing hormone analogs in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1986;12(6):400-402.
726. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(2):361-376.
727. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9214):1491-1498.
728. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001526.
729. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(1):4-8.
730. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49(1):71-78.

731. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, Bretas FF. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2014;14:9.
732. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(2):105-111.
733. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029-2036.
734. Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, Potosky AL. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology* 2013;82(2):327-333.
735. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moynour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-1325.
736. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262-1269.
737. Verhagen PC, Wissenburg MF, Wildhagen WA, Bolle AM, Verkerk FH, Schröder CH. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Supp* 2008;7(3):206.
738. Hering F, Teixeira P, Lipay M, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Int Braz J Urol* 2000;26(3):276-282.
739. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31(5):549-556.
740. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63(1):111-120.
741. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-3990.
742. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269-1277.
743. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):726-729.
744. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Okubo Y, Fukui I. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(9):1096-1100.
745. Morote J, Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventos CX, Catalan R, Reventos J. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135-138.
746. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49(1):54-58; discussion 58.
747. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021-1024.
748. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Catalan R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1290-1295.

749. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Lorient Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014.
750. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.
751. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-1512.
752. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzebec P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-158.
753. Sweeney C, Chen Y, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, Wong Y, Hahn NM, Kohli M, Vogelzang NJ, Cooney MM, Dreicer R, Picus J, Shevrin DH, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32:5s, (suppl; abstr LBA2) 2014.
754. Fujii Y, Kawakami S, Masuda H, Kobayashi T, Hyochi N, Kageyama Y, Kihara K. Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU Int* 2006;97(6):1184-1189.
755. Davis NB, Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. A phase II study of nilutamide in men with prostate cancer after the failure of flutamide or bicalutamide therapy. *BJU Int* 2005;96(6):787-790.
756. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO, Chatta GS, Lowe BA, Eisenberger MA, Crawford ED. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001;58(1):53-58.
757. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D, Kantoff PW, Taplin ME, Sartor O, Oh WK. Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(6):783-786.
758. Kojima S, Suzuki H, Akakura K, Shimbo M, Ichikawa T, Ito H. Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):679-683.
759. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, Fujisawa M, Miyoshi S, Matsumoto T, Fujii M, Takihana Y, Usui T, Matsuda T, Ozono S, Kumon H, Ichikawa T, Miki T. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008;180(3):921-927.
760. Narimoto K, Mizokami A, Izumi K, Mihara S, Sawada K, Sugata T, Shimamura M, Miyazaki K, Nishino A, Namiki M. Adrenal androgen levels as predictors of outcome in castration-resistant prostate cancer patients treated with combined androgen blockade using flutamide as a second-line anti-androgen. *Int J Urol* 2010;17(4):337-345.
761. Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E. Alternative antiandrogen therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-center experience. *Int J Urol* 2010;17(11):950-955.
762. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Kishikawa H, Ichikawa Y. Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2007;14(3):264-267.
763. Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(6):791-795.
764. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003;169(5):1742-1744.

## RÉFÉRENCES

765. Saad F, Hotte S, Catton C, Drachenberg D, Finelli A, Fleshner N, Gleave M, Kapoor A, Kassouf W, Loblaw A, North S, Usmani N, Chi KN. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC): 2013 update. *Can Urol Assoc J* 2013;7(7-8):231-237.
766. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868-1875.
767. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-2172.
768. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-1466.
769. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Wootton T, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo KS. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014.
770. Zustovich F, Fabiani F. Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(2):197-209.
771. Dreicer R. How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Can J Urol* 2014;21(2 Supp 1):93-97.
772. Mukherji D, Omlin A, Pezaro C, Shamseddine A, de Bono J. Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):555-566.
773. Sartor O, Gillessen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014;16(3):426-431.
774. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland OS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738-746.
775. Nilsson S, Tomblyn M, Cislo P, Reuning-Scherer J, C. P. Patient-reported quality of life (QOL) analysis of radium-223 dichloride (Ra-223) evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5069) 2014.
776. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.
777. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Flaig TW, Efstathiou E, Yu EY, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014.
778. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-245.
779. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-422.
780. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1193-1199.



781. Azad AA, Eigl BJ, Leibowitz-Amit R, Lester R, Kollmannsberger C, Murray N, Clayton R, Heng DY, Joshua AM, Chi KN. Outcomes with Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Poor Performance Status. *Eur Urol* 2014.
782. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Flechon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-1197.
783. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
784. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B, Alcaraz A, Bahl A, Bracarda S, Di Lorenzo G, Efstathiou E, Finn SP, Fossa S, Gillissen S, Kellokumpu-Lehtinen PL, Lecouvet FE, Oudard S, de Reijke TM, Robson CN, De Santis M, Seruga B, de Wit R. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1617-1627.
785. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB, Jr., Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-992.
786. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* 2014;11(4):213-219.
787. Lipianskaya J, Cohen A, Chen CJ, Hsia E, Squires J, Li Z, Zhang Y, Li W, Chen X, Xu H, Huang J. Androgen-deprivation therapy-induced aggressive prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Asian J Androl* 2014;16(4):541-544.
788. Krijnen JL, Bogdanowicz JF, Seldenrijk CA, Mulder PG, van der Kwast TH. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J Urol* 1997;158(1):171-174.
789. Jeetle SS, Fisher G, Yang ZH, Stankiewicz E, Moller H, Cooper CS, Cuzick J, Berney DM. Neuroendocrine differentiation does not have independent prognostic value in conservatively treated prostate cancer. *Virchows Arch* 2012;461(2):103-107.
790. Casella R, Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. *J Urol* 1998;160(2):406-410.
791. Aprikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, Zhang ZF, Bazinet M, Hamdy SM, Reuter VE. Neuroendocrine differentiation in metastatic prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1994;151(4):914-919.
792. Flechon A, Pouessel D, Ferlay C, Perol D, Beuzebec P, Gravis G, Joly F, Oudard S, Deplanque G, Zanetta S, Fargeot P, Priou F, Droz JP, Culine S. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol* 2011;22(11):2476-2481.
793. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu SM, Pagliaro LC, Kim J, Millikan RE, Ryan C, Tannir NM, Zurita AJ, Mathew P, Arap W, Troncoso P, Thall PF, Logothetis CJ. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3621-3630.
794. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, Tu SM, Wang X, Reyes A, Troncoso P, Logothetis CJ. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3072-3080.
795. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59(10):1803-1809.
796. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):935-937.

797. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-1154.
798. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, de Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210-1217.
799. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014.
800. Mukherji D, Pezaro CJ, Bianchini D, Zivi A, De Bono JS. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5; abstr 17) 2012.
801. Francini E, Fiaschi AI, Petrioli R, Francini F, Bianco V, Perrella A, Paganini G, Laera L, Roviello G. Abiraterone in heavily pretreated patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2014;25(4):472-477.
802. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24(9):2402-2408.
803. Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G, Federico P, Rescigno P, Puglia L, Bosso D, Virtuoso A, Policastro T, Izzo M, Vaccaro L, Ferro M, Aieta M, Perdon S, Palmieri G, De Placido S, Di Lorenzo G. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2013;9(6):889-897.
804. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:29-36.
805. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdon S, Riccardi N, Scagliorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De Placido S, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(2):234-239.
806. Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loriot Y, Hansen S, Holmberg M, Rolland F, Machiels JP, Krainer M. Docetaxel rechallenge in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2014.
807. Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S, Caldara A, di Pasquale MC, Ferro A, Frisinghelli M, Murgia V, Russo LM, Soini B, Valduga F, Veccia A, Galligioni E. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology* 2012;79(3):644-649.
808. Heck MM, Thalgot M, Retz M, Wolf P, Maurer T, Nawroth R, Hatzichristodoulou G, Gschwend JE, Kubler H. Rational indication for docetaxel rechallenge in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E635-640.
809. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzebec P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010;106(7):974-978.
810. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chanchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(10):1770-1772.
811. Oh WK, Manola J, Babic V, Harnam N, Kantoff PW. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006;67(6):1235-1240.



812. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen Chi K. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006;106(5):1041-1046.
813. Aggarwal R, Harris A, Formaker C, Small EJ, Molina A, Griffin TW, Ryan CJ. Response to Subsequent Docetaxel in a Patient Cohort With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Abiraterone Acetate Treatment. *Clin Genitourin Cancer* 2014.
814. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, Antonarakis ES. The Influence of Prior Abiraterone Treatment on the Clinical Activity of Docetaxel in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014.
815. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, Hunt J, Sheridan E, Baikady B, Sarvadikar A, Maier G, Reid AH, Mulick Cassidy A, Olmos D, Attard G, de Bono J. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012;23(11):2943-2947.
816. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate* 2014.
817. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of Enzalutamide Following Abiraterone Acetate in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2014.
818. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, Merseburger AS, von Klot CA, Boegemann M, de Bono J. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol* 2014.
819. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, Zivi A, Attard G, Chowdhury S, de Bono JS. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50(1):78-84.
820. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P, Coenen JL, van den Eertwegh AJ, de Jong IJ, Kerver ED, van Tinteren H, Bergman AM. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014;120(7):968-975.
821. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, Jentzmik F, Stoeckle M, Schrader M, Herrmann E, Cronauer MV. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014;65(1):30-36.
822. Schmid SC, Geith A, Boker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, von Klot C, Gschwend JE, Merseburger AS, Retz M. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2014;31(2):234-241.
823. Thomsen FB, Roder MA, Rathenborg P, Brasso K, Borre M, Iversen P. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol* 2014;48(3):268-275.
824. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L, Wang C, Beuzebec P, Gross-Goupil M, de La Motte Rouge T, Guillot A, Gajda D, Massard C, Gleave M, Fizazi K, Loriot Y. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol* 2014.
825. Sella A, Sella T, Peer A, Berger R, Frank SJ, Gez E, Sharide D, Hayat H, Hanovich E, Kovel S, Rosenbaum E, Neiman V, Keizman D. Activity of Cabazitaxel After Docetaxel and Abiraterone Acetate Therapy in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014.
826. Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, Dearnaley D, Parker C, de Bono JS, Attard G. Activity of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel and Next-generation Endocrine Agents. *Eur Urol* 2013.
827. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, Albiges L, Attard G, Fizazi K, De Bono JS, Massard C. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24(7):1807-1812.

828. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24(7):1802-1807.
829. Saad F, Winquist E, Stacey H, Berry SR, Assi H, Levesque E, Aucoin N, Czaykowski P, Lattouf J, Alloul K, Stewart J, Sridhar SS. Efficacy and quality of life (QoL) of cabazitaxel/prednisone (Cbz) in Canadian metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) with or without prior abiraterone acetate (Abi). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5062<sup>A</sup>) 2014.
830. Suzman DL, Boikos SA, Carducci MA. Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):619-628.
831. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-755.
832. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, Leder BZ, Goessl C. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;182(6):2670-2675.
833. Choo R, Lukka H, Cheung P, Corbett T, Briones-Urbina R, Vieth R, Ehrlich L, Kiss A, Danjoux C. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1239-1245.
834. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(6):416-424.
835. Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, Zhang L, Chin JL. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol* 2013;63(5):927-935.
836. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038-1042.
837. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169(6):2008-2012.
838. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345(13):948-955.
839. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, Hauke RJ, Monk JP, Saylor P, Bhoopalam N, Saad F, Sanford B, Kelly WK, Morris M, Small EJ. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-1150.
840. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467-479.
841. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-1468.
842. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-882.
843. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4277-4284.

844. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-822.
845. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konksi A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965-976.
846. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, Porter AT, Zivanovic MA. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27(8):954-958.
847. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, Bertrand A, Ahmann FR, Orihuela E, Reid RH, Lerski RA, Collier BD, McKillop JH, Purnell GL, Pecking AP, Thomas FD, Harrison KA. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574-1581.
848. El-Amm J, Freeman A, Patel N, Aragon-Ching JB. Bone-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: evolving paradigms. *Prostate Cancer* 2013;2013:210686.
849. Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5(6):390-396.
850. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damiao R, Tammela TL, Egerdie B, Van Poppel H, Chin J, Morote J, Gomez-Veiga F, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46.
851. Ruggiero SL, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. [http://www.aaoms.org/docs/position\\_papers/mronj\\_position\\_paperpdf?pdf=MRONJ-Position-Paper](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paperpdf?pdf=MRONJ-Position-Paper) 2014.
852. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003474.
853. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-8587.
854. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carriere P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-1347.
855. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5356-5362.
856. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al Mardini M, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35(7):1391-1397.
857. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol* 1999;52(2):111-121.
858. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konksi AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.

859. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggeraad RG, Hoogenhout J, Warlam-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52(2):101-109.
860. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA, Leer JW. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):528-537.
861. ASTRO releases list of five radiation oncology treatments to question as part of national Choosing Wisely® campaign [<http://www.choosingwisely.org/astro-releases-list-of-five-radiation-oncology-treatments-to-question-as-part-of-national-choosing-wisely-campaign/>]
862. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):8-14.
863. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, Brundage MD, Nabid A, Tissing-Tan CJ, Oei B, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Meyer RM, Chen BE, Wong RK. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):164-171.
864. Rades D, Panzner A, Rudat V, Karstens JH, Schild SE. Dose escalation of radiotherapy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with relatively favorable survival prognosis. *Strahlenther Onkol* 2011;187(11):729-735.
865. L'Espérance S, Gaudreault M, Li M, Ouellet JA, Tosikyan A, Vincent F, CEPO. Traitement de la compression médullaire chez les patients atteints de cancer métastatique. *Direction québécoise du cancer*, 66 p 2011.
866. L'Espérance S, Vincent F, Gaudreault M, Ouellet JA, Li M, Tosikyan A, Goulet S. Treatment of metastatic spinal cord compression: cepo review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2012;19(6):e478-490.
867. Thirion P OSL, Clayton-Lea A, Small C, McArdle O, Kelly P, Parker I, O'Sullivan J, Hacking D, Collins C, Pomeroy M, Moriarty M., ICORG 05-03: Prospective Randomised Non-Inferiority Phase 3 Trial Comparing Two Radiation Schedules in Malignant Spinal Cord Compression not Proceeding with Surgical Decompression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):1263-1264.
868. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16(5):696-701.
869. Akl EA, Kahale L, Neumann I, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD006649.
870. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(11):867-873.
871. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695-1702.
872. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-153.
873. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Prestrud AA, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2189-2204.
874. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30(8):880-887.

TABLE DES MATIÈRES

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

ANNEXE

**RÉFÉRENCES**

- 
875. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733-742.
876. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, Hull JG, Li Z, Tosteson TD, Byock IR, Ahles TA. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(7):741-749.
877. Rabow MW, Schanche K, Petersen J, Dibble SL, McPhee SJ. Patient perceptions of an outpatient palliative care intervention: "It had been on my mind before, but I did not know how to start talking about death...". *J Pain Symptom Manage* 2003;26(5):1010-1015.

