Les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés :

Évaluation de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale

Rapport d'évaluation 05-15

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(UETMIS)

Octobre 2015

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
UETMIS

Les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés :

Évaluation de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale

Rapport d'évaluation
05-15

préparé par :

Brigitte Larocque, M.A.

Geneviève Asselin, M.Sc, MBA

Martin Coulombe, M.Sc., MAP

Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

Avec la collaboration de :

William Foster, M.D., FRCPC

Yves Fradet, M.D., FRCSC

Frédéric Pouliot, M.D., Ph. D., FRCSC

Éric Vigneault, M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS, CHU de Québec - Université Laval

Octobre 2015

**Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique,
de la planification et des affaires juridiques
(DEQEPAJ)**

www.chuq.qc.ca/fr/evaluation

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec - Université Laval.

COORDINATION

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation et expérience patient, Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques (DEQEPAJ)

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Mme Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation et expérience patient, DEQEPAJ

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec - Université Laval
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682
Courriel : francine.daudelin@chuq.qc.ca

Comment citer ce document :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (UETMIS - CHU de Québec - Université Laval). Les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés : Évaluation de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale – Rapport d'évaluation préparé par Brigitte Larocque, Geneviève Asselin, Martin Coulombe et Marc Rhainds, avec la collaboration de William Foster, Yves Fradet, Fredéric Pouliot et Éric Vigneault, Québec, octobre 2015, XIII-52 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte.

Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2015 UETMIS - CHU de Québec - Université Laval.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec – Université Laval remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport d'évaluation en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr William Foster, radio-oncologue

Dr Yves Fradet, uro-oncologue

Dr Frédéric Pouliot, uro-oncologue

Dr Éric Vigneault, radio-oncologue

FINANCEMENT

Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.

AVANT-PROPOS

L'UETMIS du CHU de Québec – Université Laval a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS

Dr Stéphane Bergeron, directeur adjoint, Direction des services professionnels
Mme Katia Boivin, Conseil multidisciplinaire
Mme Christine Danjou, Direction des soins infirmiers
M. Robert J. Côté, Comité des usagers
Mme Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe de Santé publique et pratiques optimales en santé
Mme Martine Lachance, directrice, Direction clientèle - Médecine
Dre Isabelle Marc, Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
M. Luc Ménard, Conseil des infirmières et infirmiers
Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
Mme Michèle Ricard, adjointe au directeur, module Qualité, sécurité et gestion des risques, DEQEPAJ
Mme Karen Samson, Service-conseil en génie biomédical
M. Stéphane Tremblay, adjoint à la directrice, Direction des services multidisciplinaires

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

Mme Geneviève Asselin, agente de recherche
M. Martin Bussières, agent de recherche
M. Sylvain Bussières, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation et expérience patient, DEQEPAJ
Mme Francine Daudelin, technicienne en administration
Mme Renée Drolet, agente de recherche
Mme Brigitte Larocque, agente de recherche
M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche
Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce document présente les informations répertoriées au 6 juillet 2015 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité du CHU de Québec - Université Laval, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, le CHU de Québec – Université Laval, les membres du groupe de travail de même que les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

En présence de caractéristiques pathologiques défavorables ou de progression d'un cancer de la prostate localisé traité par prostatectomie radicale, différentes options thérapeutiques incluant la radiothérapie (RT) adjuvante et de rattrapage, peuvent être proposées. L'efficacité et l'innocuité associées à l'administration de ces traitements ont été évaluées dans le cadre de ce rapport réalisé en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire composé d'experts en radio-oncologie et en urologie du CHU de Québec - Université Laval.

Il est reconnu que la RT adjuvante permet de réduire le risque de progression biochimique des cancers de la prostate. Cependant, l'analyse des résultats des études réalisée dans le cadre de ce projet démontre qu'il demeure de l'incertitude quant à l'effet de la RT adjuvante sur la progression métastatique, la survie générale et spécifique au cancer de la prostate ainsi que sur l'innocuité de ce traitement. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les caractéristiques pathologiques défavorables précises pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une RT adjuvante ni quels critères devraient guider l'administration d'une RT de rattrapage. Dans ce contexte, il est recommandé au Département de radio-oncologie et au Service d'urologie de développer un algorithme décisionnel commun afin de guider et d'harmoniser la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé traités par prostatectomie radicale au CHU de Québec - Université Laval et pour lesquels un traitement de radiothérapie adjuvante ou de rattrapage peut être envisagé.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

APS	Antigène prostatique spécifique
ARO	*Association of Radiological Oncology* de la *German Cancer Society*
CaPSURE	*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*
ECR	Essai clinique randomisé
EEC	Extension extracapsulaire
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
gg	Ganglions
Gy	Gray
HR	*Hazard ratio*
HT	Hormonothérapie
IC à 95 %	Intervalles de confiance à 95 %
IVS	Invasion des vésicules séminales
MC	Marge chirurgicale
PR	Prostatectomie radicale
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie
RTOG	*Radiation Therapy Oncology Group*
SEER	*Surveillance, Epidemiology, and End Results*
Stade c	Stade clinique
Stade p	Stade pathologique
SWOG	*Southwest Oncology Group*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS III
AVANT-PROPOS IV
SOMMAIRE V
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES VI
TABLE DES MATIÈRES VII
LISTE DES TABEAUX VIII
LISTE DES FIGURES IX
RÉSUMÉ X
1. INTRODUCTION 1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION 2
2.1 Question décisionnelle pour l'ensemble de la démarche 2
2.2 Questions d'évaluation 2
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION 3
3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité 3
3.1.1 Recherche documentaire 3
3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications 3
3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données 3
3.1.4. Analyses statistiques 3
3.2 Contextualisation 4
3.3 Révision 4
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES 5
4.1 Radiothérapie adjuvante et de rattrapage pour les cancers de la prostate localisés 5
5. RÉSULTATS 7
5.1 Résultats de la recherche documentaire 7
5.1.1 Guides de pratiques clinique 7
5.1.2 Résultats des études sur l'efficacité de la radiothérapie adjuvante comparativement à l'observation 10
5.1.3 Études originales sur l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation 19
5.1.4 Synthèse et limites des données probantes sur la RT adjuvante comparativement à l'observation 21
5.2. Résultats des études sur la RT adjuvante et la RT de rattrapage 24
5.2.1 Efficacité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage 24
5.2.2 Innocuité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage 25
5.2.3 Synthèse et limites des études sur la RT adjuvante et la RT de rattrapage 27
5.3 Études en cours 28

6. DISCUSSION 30
7. RECOMMANDATIONS 33
8. CONCLUSION 35
ANNEXES 36
RÉFÉRENCES 50

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE 36
ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES 38
ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS 40
ANNEXE 4. ÉTUDES EXCLUES SELON LA RAISON D'EXCLUSION 41
ANNEXE 5. DESCRIPTION DES ÉTUDES ORIGINALES 45

LISTE DES TABEAUX

TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET LIMITES 4
TABLEAU 2. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ÉMISES DANS LES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE 8
TABLEAU 3. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE DE DALY, 2011 10
TABLEAU 4. MISE À JOUR DE LA MÉTA-ANALYSE DE DALY, 2011 11
TABLEAU 5. RÉSULTATS SUR LA SURVIE GLOBALE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ GÉNÉRALE ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 13
TABLEAU 6. RÉSULTATS SUR LA SURVIE RELATIVE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ SPÉCIFIQUE ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 15
TABLEAU 7. RÉSULTATS DES SOUS-ANALYSES SUR LA SURVIE GLOBALE ET RELATIVE ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 17
TABLEAU 8. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE SANS MÉTASTASE OU L'INCIDENCE DES MÉTASTASES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 18
TABLEAU 9. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LE RECOURS À L'HORMONOTHÉRAPIE ASSOCIÉ À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 19
TABLEAU 10. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR L'INCONTINENCE URINAIRE ET LES STÉNOSES URÉTRALES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.) 19
TABLEAU 11. COMPLICATIONS URINAIRES ET GASTRO-INTESTINALES TARDIVES ASSOCIÉES À LA RADIATION SELON L'ÉCHELLE DU *RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP* 20
TABLEAU 12. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE GLOBALE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT}) 24

TABLEAU 13. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE SANS MÉTASTASE ASSOCIÉE À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT}) 25

TABLEAU 14. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LES COMPLICATIONS URINAIRES ET RECTALES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT}) 26

TABLEAU 15. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES PORTANT SUR L'INCONTINENCE URINAIRE, LES STÉNOSES URÉTRALES, LE DYSFONCTIONNEMENT ÉRECTILE ET LES PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT}) 27

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS 7

FIGURE 2. PROVENANCE ET PÉRIODES DE RECRUTEMENT DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES AVEC POTENTIEL DE CHEVAUCHEMENT DES POPULATIONS 23

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

En juillet 2014, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec - Université Laval publiait un rapport portant sur les différentes options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés. La présence de facteurs pronostiques défavorables suite à une prostatectomie radicale (PR) pour un cancer de la prostate localisé peut conduire à envisager d'autres options thérapeutiques pour freiner ou ralentir la progression de la tumeur. Parmi ces options, on retrouve la RT adjuvante, qui est administrée dans le meilleur délai suite à une PR, ou encore la RT de rattrapage qui est différée dans le temps soit au moment de l'apparition de signes de progression biochimique de la tumeur. Afin de compléter la démarche initiale et de fournir aux cliniciens et aux patients de l'information utile à la prise de décision, l'UETMIS a procédé à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie (RT) adjuvante comparativement à l'observation et à l'administration d'une RT de rattrapage. Ce volet, tout comme le précédent, a été mené en collaboration avec des membres du Département de radio-oncologie et du Service d'urologie du CHU de Québec - Université Laval.

QUESTION DÉCISIONNELLE (pour l'ensemble du projet)

Est-ce que la trajectoire de soins pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé doit être modifiée au CHU de Québec – Université Laval ?

QUESTIONS D'ÉVALUATION

1. Quelle est l'efficacité de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé ?
    - Comparativement à la prostatectomie seule (observation)
    - Comparativement à la radiothérapie de rattrapage

2. Quels sont les effets indésirables associés à la radiothérapie adjuvante et à la radiothérapie de rattrapage ?

MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

Une revue systématique de la littérature scientifique portant sur la RT adjuvante comparativement à l'observation ou à la RT de rattrapage a été réalisée à partir des bases de données indexées Medline (via PubMed), Embase, du *Center for Reviews and Dissemination*, de la bibliothèque Cochrane et de la littérature grise. Les études de synthèse, les essais cliniques randomisés (ECR) et les études observationnelles publiés depuis 2002 jusqu'au 6 juillet 2015 ont été identifiés. Les guides de pratique fondés sur des données probantes publiés depuis 2010 ont été recherchés. Les bibliographies des documents pertinents ont été consultées. Une recherche des protocoles publiés pour la réalisation d'études de synthèse et d'ECR a aussi été effectuée. Les indicateurs d'efficacité retenus sont la mortalité par cancer de la prostate ou la survie relative, la mortalité toutes causes de décès confondues ou la survie générale, l'incidence de métastases, la survie sans métastase et le recours à l'hormonothérapie après un suivi minimal de cinq ans. Les indicateurs retenus pour évaluer l'innocuité sont : la fréquence des atteintes aux fonctions intestinale, sexuelle et urinaire incluant la prévalence de dysfonctionnement érectile et d'incontinence urinaire, de même que la toxicité associée à la radiation et la survenue de sténoses urétrales. La sélection des documents, l'évaluation de la qualité et l'extraction des données ont été réalisées de façon indépendante par deux évaluateurs. Les désaccords ont été réglés par consensus avec la participation d'un troisième évaluateur.

Le rapport a été révisé par les membres du groupes de travail et par le Conseil scientifique de l'UETMIS du CHU de Québec - Université Laval, qui l'a adopté lors de sa rencontre du 22 septembre 2015.

RÉSULTATS

Guides de pratique clinique

Au total, 11 guides de pratique clinique dans lesquels sont émises des recommandations sur l'administration de la RT adjuvante et/ou de rattrapage après une PR pour un cancer de la prostate localisé ont été identifiés. Pour la majorité des organismes, la RT adjuvante et de rattrapage sont des options thérapeutiques à considérer suivant différentes caractéristiques cliniques. De plus, divers seuils d'APS sont préconisés pour déterminer le moment adéquat de l'administration de la RT de rattrapage, soit idéalement avant d'atteindre un niveau variant de 0,2 à moins de 0,5 ng/mL. Cependant, certains guides de pratique précisent que la RT adjuvante ne devrait pas être administrée de façon routinière ou qu'elle devrait idéalement être effectuée dans le cadre d'un essai clinique.

Efficacité et innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation

Étude de synthèse - efficacité

Une étude de synthèse sur la RT adjuvante comparativement à l'observation a été publiée en 2011. La méta-analyse porte sur les résultats issus de trois ECR, soit les études SWOG (n = 425), ARO (n = 307) et EORTC (n = 1005) menées auprès de patients ayant un cancer de la prostate localisé sans envahissement ganglionnaire. Fait à noter, aucun des trois ECR n'avait pour objectif primaire d'évaluer la mortalité. Ces résultats suggèrent, en comparaison avec les patients dans le groupe observation, que la RT adjuvante n'est pas associée à un taux différent de mortalité de toutes causes de décès confondues dans les cinq ans après la PR. Un risque plus faible de métastase à cinq ans près du seuil de signification statistique (p = 0,06), mais avec une hétérogénéité statistique élevée, a également été rapporté avec la RT adjuvante. Les résultats plus récents de ces ECR ont été réanalysés dans le cadre d'une méta-analyse effectuée par l'UETMIS. Cette mise à jour ne suggère pas de différence entre les groupes à 10 ans relativement aux taux de décès de toutes causes confondues et au taux d'incidence de métastases.

ECR - efficacité

Les résultats à 10 ans de l'étude SWOG suggèrent que la RT adjuvante est associée à un risque de mortalité générale plus faible comparativement à l'observation alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans les études ARO et EORTC. L'étude EORTC est la seule qui a porté sur le taux de mortalité reliée au cancer de la prostate. Aucune différence significative n'a cependant été observée entre les groupes. Les auteurs de l'étude SWOG ont rapporté une incidence plus faible de métastases à 10 ans chez les patients traités par RT adjuvante comparativement à l'observation, alors qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes dans les deux autres ECR. Le recours à l'hormonothérapie était moins fréquent, à cinq ans, chez les patients traités pas PR et RT adjuvante dans l'étude SWOG. Les résultats de l'étude EORTC ne suggèrent pas de différence à 10 ans.

Études observationnelles - efficacité

Au total, 11 études observationnelles ont porté sur l'efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation. Pour une majorité d'entre elles, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant à la mortalité générale (5 sur 8) et spécifique (5 sur 10) de même que pour l'incidence des métastases (3 sur 4). La durée du suivi dans ces études s'échelonnait de huit à 15 ans après la PR. Les études qui ont inclus une proportion élevée de patients ayant une atteinte ganglionnaire et reçu un traitement d'hormonothérapie combinée à la RT suggèrent un bénéfice en faveur de la RT adjuvante. Les résultats des études réalisées exclusivement auprès de populations de patients ayant des tumeurs avec envahissement ganglionnaire indiquent également que la RT adjuvante serait associée à un risque plus faible, statistiquement significatif, de mortalité générale (2 sur 4) et par cancer de la prostate (3 sur 5). Ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits dans les études multicentriques (n = 3) utilisant des données de registres populationnels. De plus, à l'execption des données des registres, ces résultats proviennent majoritairement de deux centres.

Innocuité

Selon les résultats des ECR et de deux études observationnelles menés auprès de populations après une PR, l'ajout de la RT adjuvante serait associé à un taux d'incontinence urinaire plus élevé chez les patients comparativement à ceux suivis et traités en cas de progression biochimique (RT de rattrapage). Une fréquence plus élevée de sténoses urétrales a été rapportée avec la RT adjuvante. Toutefois, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les effets observés sont liés aux traitements de radiation. Une fréquence plus élevée de complications urinaires tardives de grade 2 a été

observée après un traitement par RT adjuvante comparativement à l'observation bien que les taux de complications demeurent de faible amplitude dans les deux groupes.

L'ensemble de ces résultats doit être interprété en tenant compte des limites des ECR et de celles inhérentes aux études observationnelles. Tout d'abord, le recrutement dans les ECR et les études observationnelles a débuté avant la généralisation du dosage de l'APS limitant ainsi l'application de ces résultats aux populations de patients dont les tumeurs sont maintenant dépistées à des stades plus précoces. De plus, les traitements de radiation administrés dans ces études ne correspondent probablement pas, à tout le moins en partie, aux pratiques cliniques actuelles. On note également que la définition d'un échec biochimique variait entre les ECR et n'était pas rapportée dans les études observationnelles. De plus, le contrôle des variables pouvant affecter le pronostic après un cancer de la prostate était incomplet dans certaines études observationnelles, notamment dans celles utilisant des registres populationnels (SEER) où les traitements de radiation sont peu décrits. On remarque également que les populations incluses dans les études observationnelles ne sont pas mutuellement exclusives puisque plusieurs proviennent des mêmes centres alors que les périodes de recrutement se chevauchent.

Efficacité et innocuité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage

L'efficacité de l'administration d'une RT adjuvante comparativement à une RT de rattrapage a été évaluée dans quatre études observationnelles rétrospectives dont deux réalisées à partir de registres populationnels. Les résultats de ces études, qui portent sur un suivi de 10 à 12 ans après une PR, ne suggèrent pas de différence entre la RT adjuvante et la RT de rattrapage quant au risque de mortalité de toutes causes de décès confondues. Par contre, une réduction statistiquement significative du risque de mortalité générale a été observée dans une étude où la RT adjuvante était comparée à l'administration tardive d'un traitement de rattrapage, c'est-à-dire lorsque le niveau d'APS dépassait 1 ng/mL. Les données issues de cette étude suggèrent également un risque plus faible de métastases ou de décès par cancer de la prostate avec la RT adjuvante en comparaison avec l'administration tardive du traitement de rattrapage. Par ailleurs, le risque de mortalité par cancer de la prostate était plus faible chez les patients traités par RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage selon les résultats de la seule étude disponible sur le sujet. Quant au risque de métastases, il n'était pas différent pour les patients traités par RT adjuvante ou par RT de rattrapage.

La recherche documentaire a rapportée peu de résultats sur l'innocuité pour comparer la RT adjuvante à la RT de rattrapage. Des complications urinaires aigües de grade 2 ont davantage été observées chez les patients traités par RT adjuvante dans une étude. Quant aux complications rectales aigües et tardives de grade 3, peu de différences sont généralement observées entre les groupes. On remarque également que les complications urinaires et rectales de grade 4 étaient peu fréquentes dans les deux groupes. Les données disponibles ne permettent pas d'établir si la RT adjuvante est associée à un risque différent de sténoses urétrales, d'incontinence urinaire ou de dysfonctionnement érectile. Toutefois, une étude suggère qu'elle est associée à un risque plus faible de problèmes gastro-intestinaux.

DISCUSSION

La recherche documentaire et les échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire ont mené aux constats suivants :

1. Les données actuellement disponibles ne supportent pas l'administration systématique d'une RT adjuvante suite à une PR pour un cancer de la prostate localisé aux patients ayant des caractéristiques pathologiques défavorables.

2. Il est difficile de cibler les patients qui pourraient bénéficier d'une RT adjuvante et de déterminer les critères précis pour guider l'administration d'une RT de rattrapage.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Il est recommandé au Département de radio-oncologie et au Service d'urologie de développer un algorithme décisionnel commun afin de guider et d'harmoniser la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé traités par

PR au CHU de Québec - Université Laval et pour lesquels un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage pourrait être envisagé.

Recommandation 2
Il est recommandé au CHU de Québec - Université Laval, dans le cadre de l'implantation d'un processus standardisé pour soutenir une prise de décision éclairée et partagée pour sa clientèle quant au choix des options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé, de fournir aux patients les informations disponibles quant à l'administration d'un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage.

CONCLUSION

Les données probantes actuellement disponibles ne permettent de déterminer quel est le meilleur moment pour administrer un traitement de radiation après une prostatectomie ni d'identifier précisément quels patients pourraient bénéficier de ces traitements. Le développement d'une approche commune et interdisciplinaire combinant l'expertise en urologie et en radio-oncologie devrait permettre d'améliorer le processus de prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé traités au CHU de Québec - Université Laval. Cette approche devrait proposer des balises pour guider les traitements de radiation après une PR mais aussi favoriser une prise de décision éclairée et partagée par le patient et le médecin traitant.

1. INTRODUCTION

En juillet 2014, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec publiait les résultats d'une évaluation portant sur l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés [1]. La démarche, entreprise en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire, visait à déterminer la trajectoire de soins optimale pour soutenir une prise de décision éclairée et partagée pour les patients suivis au CHU de Québec pour un cancer de la prostate localisé. Elle a porté sur la prostatectomie radicale (PR), la radiothérapie (RT) externe, la curiethérapie et la surveillance active. Afin de compléter cette démarche et fournir aux patients et aux cliniciens d'autres informations utiles à la prise de décision, une évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la RT adjuvante après une PR a été réalisée à la demande du groupe de travail.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle pour l'ensemble de la démarche

Est-ce que la trajectoire de soins pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé doit être modifiée au CHU de Québec – Université Laval ?

2.2 Questions d'évaluation

- Quelle est l'efficacité de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé ?
  - Comparativement à la prostatectomie seule (observation)
  - Comparativement à la radiothérapie de rattrapage

- Quels sont les effets indésirables associés à la radiothérapie adjuvante et à la radiothérapie de rattrapage ?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1 Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères d'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets portant sur l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie (RT) adjuvante et de rattrapage. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées Medline (PubMed), Embase, du *Center for Reviews and Dissemination*, de la bibliothèque Cochrane et de la littérature grise afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, de même que les guides de pratique fondés sur des données probantes. La recherche documentaire a été réalisée suivant la hiérarchie des types de documents présentée au Tableau 1. En plus de cibler des revues systématiques sur des essais cliniques randomisés (ECR), la recherche documentaire a été étendue aux études observationnelles publiées depuis 2002, et ce, en conformité avec la méthodologie du rapport précédent sur les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés [1]. Les sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents. La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les stratégies de recherche utilisées sont présentées à l'Annexe 2. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. Les auteurs des études originales ont été contactés au besoin pour compléter la collecte des informations nécessaires à l'analyse des études. Une recherche complémentaire a été réalisée en utilisant les moteurs de recherche *Google Scholar* et *Open access journals* (http://www.scirp.org) pour identifier des publications en libre accès. La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque Cochrane et dans la base de données PROSPERO du *Center for Reviews and Dissemination* (*The University of York, National Institute for Health Research*). Les sites des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd.* de *Springer Science+Business Media* (*BioMed Central*) ont été consultés pour retracer des ECR en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'Annexe 3.

3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (B.L. et G.A.) selon les critères d'inclusion et les limites spécifiés au Tableau 1. En cas de désaccord, l'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) était sollicité afin de parvenir à un consensus.

3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications a été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (B.L. et G.A.). L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques de même que des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles R-AMSTAR [2] et AGREE II [3], respectivement. Les études originales ont été évaluées à partir d'une grille d'analyse adaptée du guide méthodologique de recherche et d'analyse documentaire de l'UETMIS du CHUQ [4]. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité lors de désaccords sur l'appréciation de la qualité afin de parvenir à un consensus. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs indépendants (B.L. et G.A.) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les documents de qualité insatisfaisante n'ont pas été retenus. Les études évaluées et retenues sont présentées aux sections 5.1 et 5.2. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

3.1.4. Analyses statistiques

Des analyses statistiques ont été effectuées afin de mettre à jour les méta-analyses en intégrant les résultats des études publiées après la période couverte par la recherche documentaire de ces synthèses. Les données ont été combinées en utilisant un modèle à effet aléatoire (méthode statistique Mantel-Haenszel). Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel RevMan 5.3 (Copenhague: *The Nordic Cochrane Centre*, *The Cochrane Collaboration*, 2014).

TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET LIMITES

CRITÈRES D'INCLUSION	
Population	Hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé traités par prostatectomie radicale, avec invasion des vésicules séminales et/ou extension extracapsulaire et/ou marges chirurgicales positives, avec ou sans envahissement des ganglions
Intervention	Radiothérapie adjuvante (RT externe 2D, 3D ou IMRT)
Comparateur	• Prostatectomie radicale sans RT adjuvante (observation) • Prostatectomie radicale et RT de rattrapage
Résultats[1]	**Efficacité** **Indicateurs primaires** : Mortalité par cancer de la prostate ou survie relative (≥ 5 ans) Mortalité toutes causes de décès confondues ou survie globale (≥ 5 ans) Incidence de métastases, survie sans métastase (≥ 5 ans) **Indicateur secondaire :** Recours à l'hormonothérapie **Innocuité** Impacts sur les fonctions intestinale, sexuelle et urinaire; prévalence de dysfonctionnement érectile et incontinence urinaire Toxicité associée à la radiation évaluée à l'aide d'échelles standardisées (RTOG, CTCAE) Sténoses urétrales
Types de documents	I. Rapports d'ETMIS, revues systématiques avec ou sans méta-analyse II. Guides de pratique fondés sur des données probantes III. Essais cliniques randomisés (ECR) IV. Études observationnelles

LIMITES	CRITÈRES D'EXCLUSION
• Langue : français et anglais • Période : 2002 (janvier 2010 pour les guides de pratique clinique) au 6 juillet 2015	• Résultats sur les fonctions intestinale, sexuelle et urinaire sans mesure avant l'intervention

[1] Les résultats observés à cinq ans ont été conservés uniquement si des données pour une plus longue période n'étaient pas disponibles.
IMRT : *intensity-modulated radiation therapy*, RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group,* CTCAE : *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*

3.2 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec des experts du CHU de Québec – Université Laval. Les membres du groupe de travail interdisciplinaire (voir la liste en page ii) ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation réalisée par l'équipe de l'UETMIS. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations.

3.3 Révision

Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail interdisciplinaire (voir Remerciements en page ii). Il a été révisé et adopté par les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 22 septembre 2015.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

4.1 Radiothérapie adjuvante et de rattrapage pour les cancers de la prostate localisés

En présence de caractéristiques pathologiques défavorables ou de récidive d'un cancer de la prostate localisé, différentes options thérapeutiques peuvent être proposées incluant la RT adjuvante et de rattrapage. La récurrence suite à un cancer de la prostate localisé traité par PR, qui se manifeste initialement par une élévation du niveau de l'antigène prostatique spécifique (APS), est observée chez 15 à 25 % des patients [5]. Ce risque de progression biochimique est plus important pour les tumeurs faiblement différenciées, avec extension extracapsulaire et avec une ou des marges chirurgicales positives [5]. L'évolution clinique des patients ayant une récidive biochimique est variable [6]. Certains patients connaîtront une progression rapide avec le développement de métastases alors que pour d'autres l'élévation de l'APS n'affectera pas leur survie. Entre 10 et 15 % des patients chez qui on observe une récurrence biochimique seraient à risque élevé de progression, dépendamment de l'agressivité de la tumeur qui est estimée notamment par le score de Gleason[1], le stade et le niveau de l'APS avant la PR. Une élévation du niveau d'APS est par ailleurs considérée comme un indicateur de récurrence locale ou de métastases à distance, bien que le lien avec la mortalité par cancer de la prostate ne soit pas clairement démontré [6, 7]. L'administration d'un traitement de RT adjuvante suite à une PR est envisagée en présence de critères cliniques tels que l'identification d'une ou de plusieurs marges chirurgicales positives, d'extension extracapsulaire ou d'invasion des vésicules séminales. Le stade pathologique de la tumeur (stade p), établi à partir de l'examen des tissus prélevés, de même que le score de Gleason et le risque d'évolution de la tumeur permettent également d'orienter le choix du traitement. Il est reconnu que l'administration d'un traitement de RT adjuvante permet de réduire le risque de progression biochimique chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé et des caractéristiques pathologiques défavorables [5, 8]. Une dose de RT adjuvante de 60 à 66 Gray (Gy) [9] ou de 64 à 72 Gy [10] au lit prostatique, administrée par fractionnement conventionnel, est recommandée. Les aires ganglionnaires sont généralement incluses dans le champ de radiation pour les tumeurs à risque élevé d'évolution ou avec une atteinte ganglionnaire pelvienne, du moins dans la pratique clinique au Québec bien que cette pratique soit controversée [9]. La RT adjuvante est généralement réalisée dans les quatre mois suivant la PR, soit après la récupération de la fonction urinaire [5]. La rationnelle derrière l'administration d'un traitement de RT adjuvante repose principalement sur deux éléments. Tout d'abord, une récurrence locale serait la forme la plus fréquente de progression chez les patients ayant un cancer de la prostate sans envahissement ganglionnaire [5]. De plus, il est présumé que l'administration d'un traitement de radiothérapie avant l'observation d'une maladie récidivante extra-pelvienne, qui témoigne d'une atteinte plus grave, serait plus efficace [5]. Toutefois, cette approche implique l'irradiation, et les risques qui y sont associés, d'un certain nombre de patients qui ne connaîtront peut-être pas de récidive de leur cancer, et ce, malgré la présence de certains critères pathologiques défavorables (extension extracapsulaire, invasion des vésicules séminales ou marges chirurgicales positives) [8].

L'APS est le marqueur le plus largement utilisé pour identifier le risque de récurrence après une PR [11]. En absence de tumeur résiduelle, l'APS est indétectable à partir du premier mois suivant l'ablation totale de la prostate. Le niveau de détection après la PR peut varier de moins de 0,07 ng/mL pour les méthodes de dosage ultrasensibles à 0,2 ng/mL pour les autres méthodes [11]. La présence de tumeur résiduelle est suspectée lorsque l'APS n'atteint pas un taux indétectable ou encore lorsqu'il s'élève après une période d'indétectabilité. Plusieurs définitions basées sur l'APS sont utilisées, mais la plus fréquente est l'observation d'un niveau d'APS supérieur à 0,2 ng/mL confirmé lors d'un dosage subséquent [5]. Le temps de doublement de l'APS est également considéré comme un indicateur de probabilité d'évolution du cancer de la prostate. D'Amico *et al.* ont, par exemple, observé qu'un temps de doublement de l'APS inférieur à trois mois était un bon prédicteur de mortalité par cancer de la prostate [12].

L'alternative proposée est de procéder à l'observation et au suivi des patients dans l'objectif de différer le traitement de radiation au moment de l'apparition de signes de progression biochimique de la tumeur. Les principaux arguments en

[1] Le score de Gleason repose sur le degré de différenciation des cellules tumorales comparativement aux cellules saines. Ce score s'échelonne de 2 à 10. Un score de 2 à 4 correspond à une tumeur bien différenciée, de 5 à 7 à une tumeur modéremment différenciée et de 8 à 10 à une tumeur bien différenciée. Un score élevé indique une tumeur plus agressive.

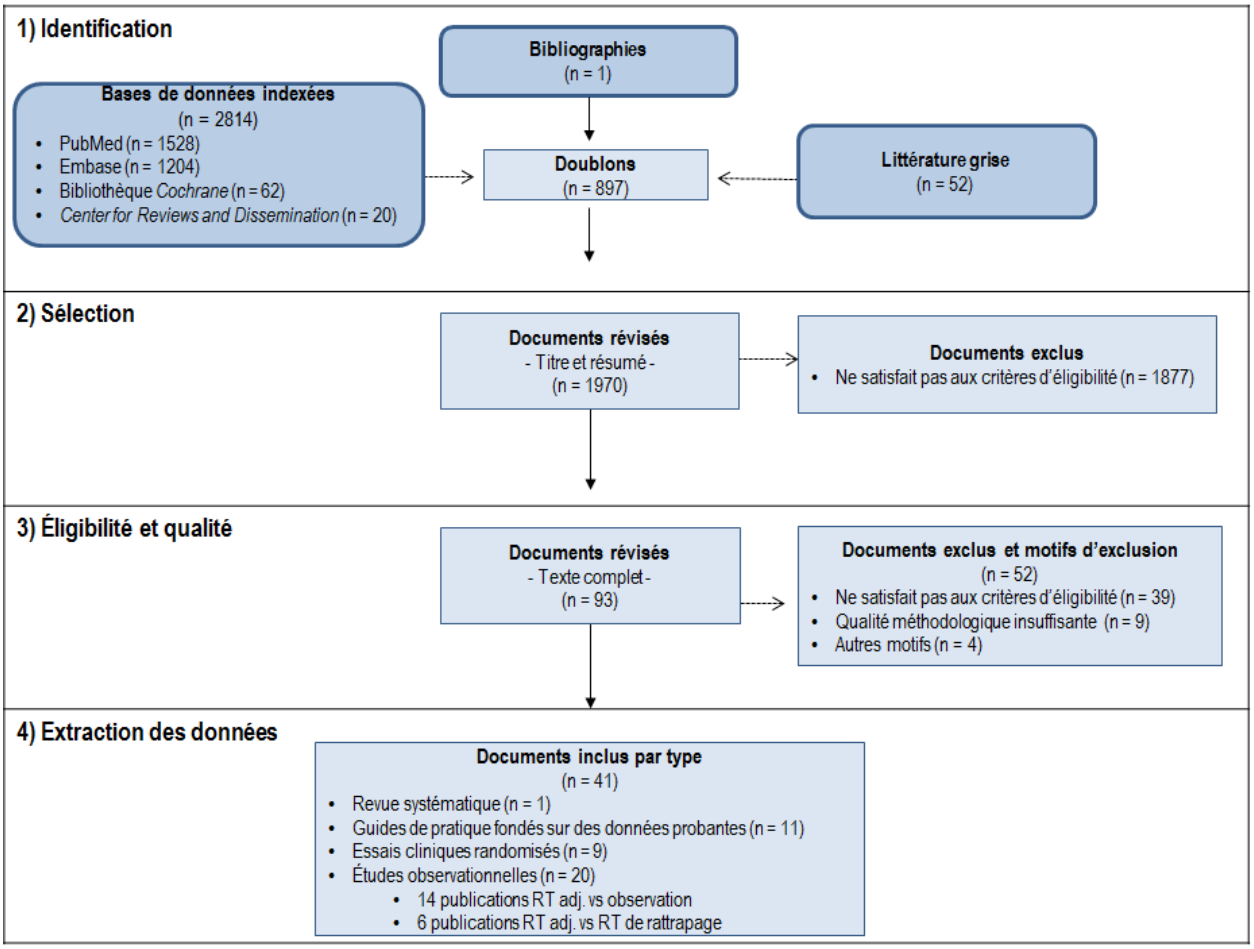
faveur de l'option d'un traitement de rattrapage sont une probabilité élevée pour la majorité des patients de décéder d'autres causes que le cancer de la prostate, le faible risque après une PR de décès par cancer de la prostate chez les patients sans caractéristique défavorable et la disponibilité du dosage de l'APS pour détecter rapidement une progression de la maladie [5]. Par contre, bien que l'administration d'une RT de rattrapage limite l'irradiation aux patients qui ont une récidive biochimique, cette option pourrait être associée à un risque plus grand de progression métastatique pour une certaine proportion de patients en comparaison avec ceux ayant reçu une RT adjuvante [8, 9]. Pour les traitements de RT de rattrapage, une dose similaire à celle proposée pour la RT adjuvante est généralement recommandée chez les patients ayant une récurrence biochimique sans métastase [10].

5. RÉSULTATS

5.1 Résultats de la recherche documentaire

La stratégie de recherche documentaire a mené, après vérification des critères d'éligibilité et de la qualité méthodologique, à la sélection finale de 41 documents (Figure 1) incluant 11 guides de pratique clinique [8, 10, 13-22]. De plus, une revue systématique [7], trois ECR rapportés dans neuf publications [23-31] et 13 études observationnelles dans 14 publications [32-45] ont porté sur la RT adjuvante comparativement à l'observation. Enfin, la RT adjuvante a été comparée à la RT de rattrapage dans six études observationnelles [46-51]. Les populations de même que les interventions réalisées dans l'ensemble des études originales sont décrites à l'Annexe 5.

FIGURE 1. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS



5.1.1 Guides de pratique clinique

La recherche documentaire a permis d'identifier 11 guides de pratique clinique publiés depuis 2010 dans lesquels sont émises des recommandations sur l'administration de la RT adjuvante et/ou de rattrapage après une PR pour un cancer de la prostate localisé. Ces recommandations sont résumées au Tableau 2. Quatre de ces guides de pratique ont utilisé des méthodes systématiques pour rechercher les preuves scientifiques [8, 13-17]. Parmi les point forts de ces guides, la composition des groupes de travail ayant élaboré les recommandations est diversifiée et représentative des groupes professionnels impliqués dans le traitement du cancer de la prostate. Il importe aussi de mentionner que les conflits d'intérêts des membres du groupe ayant élaboré ces guides ont été documentés.

TABLEAU 2. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ÉMISES DANS LES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE

Organisme, année [réf.]	Critères pour envisager une radiothérapie après une prostatectomie	
	RT adjuvante	RT de rattrapage
Guides avec méthodes systématiques pour rechercher les preuves		
Alberta Health Services, 2015 [13]	• Tumeur à risque élevé d'évolution, idéalement dans le cadre d'un essai clinique • Si MC+, EEC ou IVS • N1 : HT+ RT	• En cas de récidive biochimique (idéalement APS < 0,5 ng/mL) • Si refus de RT adjuvante ou référé > 4 mois après la PR
Cancer Care Ontario (CCO), 2014 [14]	• MC+, EEC ou IVS	• APS persistant ou idéalement APS < 0,4 ng/mL pour récurrence biochimique
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2014 [15]	• Aucun • Seulement dans le cadre d'un essai clinique	• APS persistant ou idéalement APS < 0,4 ng/mL pour récurrence biochimique
American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / *American Urological Association* (AUA), 2013 [21] et entériné par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), 2014 [17]	• MC+, EEC ou IVS	• Récidive biochimique (deux mesures de l'APS ≥ 0,2 ng/mL)
Guides avec peu ou sans précision de méthodes pour rechercher les preuves		
Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFRU), 2013 [18]	• EEC et surtout si présence de MC+	• Récurrence locale et APS < 1 ng/mL, idéalement < 0,5 ng/mL
Haute Autorité de santé (HAS), 2014 [19]	• Selon les résultats pathologiques ou avec HT pour N1	--
European Association of Urology (EAU), 2015 [20]	• Pour tous avec EEC et plus fortement pour MC+ • N1 : HT + RT est une option, l'observation est également une option si ≤ 2 ganglions atteints et APS < 1 ng/mL, sans extension extra-nodale	• APS détectable et APS < 0,5 ng/ml
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014 [21]	• MC+ ou EEC mais pas de façon routinière	• APS détectable, le plus rapidement possible
British Uro-oncology Group (BUG) / *British Association of Urological Surgeons* (BAUS) / *British Prostate Group* (BPG), 2013 [22]	• Données insuffisantes pour statuer	--
National Cancer Care Network (NCCN), 2015 [10]	• MC+, EEC, IVS ou score de Gleason > 7	• ≥ 2 mesures consécutives d'un APS détectable
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ), 2015 [9]	• EEC, MC+, IVS • N1 : HT seule ou avec RT pour certains cas sélectionnés	• APS détectable, et < 0,2 ng/mL confirmé par une mesure subséquente

MC+ : marges chirurgicales positives; EEC : extension extracapsulaire; HT : hormonothérapie; IVS : invasion des vésicules séminales; N1 : envahissement ganglionnaire

Bien que ces guides répondent dans l'ensemble aux critères de la grille AGREE, leur qualité méthodologique est variable. Parmi les principales limites, mentionnons : 1) l'absence d'outils permettant de faciliter leur application [8, 13, 14, 16, 17], 2) les barrières organisationnelles potentielles ou critères permettant de suivre l'adhésion aux recommandations ne sont pas toujours identifiés [8, 13, 16, 17], 3) le point de vue ou les préférences des patients ne sont pas pris en considération dans l'élaboration des recommandations [8, 13, 14, 16, 17] et 4) les critères utilisés pour la sélection des documents ne sont pas rapportés dans certains guides [13, 15]. Les autres guides recensés rapportaient peu ou pas la méthode pour rechercher les preuves à l'appui des recommandations émises [9, 10, 18-22].

En ce qui a trait à la RT adjuvante, des organismes considèrent qu'il s'agit d'une option thérapeutique à envisager, mais qui ne devrait pas être administrée de façon routinière [21] ou qui devrait être réalisée uniquement dans le cadre d'un essai clinique [15] ou, idéalement, toujours dans un contexte de recherche et pour les tumeurs à risque élevé d'évolution [13]. Les autres organismes considéraient que l'utilisation de la RT adjuvante pouvait être envisagée en présence de marges chirurgicales positives [8, 10, 14, 16, 17, 20, 21], d'extension extracapsulaire [8, 10, 14, 16, 17, 20, 21] ou pour les patients ayant un score de Gleason supérieur à 7 [10]. Selon le guide développé par un collectif de différents groupes d'experts en Grande-Bretagne (*British Uro-oncology Group*, *British Association of Urological Surgeons* et *British Prostate Group*), les données seraient insuffisantes pour déterminer des critères pour envisager une RT adjuvante [22]. Pour *Cancer Care Ontario*, les preuves disponibles ne permettent pas d'établir quel est le meilleur moment pour administrer la RT, soit en traitement adjuvant ou de rattrapage [14]. Cet organisme mentionne toutefois de référer les patients présentant des marges chirurgicales positives, une extension extracapsulaire ou une invasion des vésicules séminales à un radio-oncologue pour discuter de RT adjuvante. Par ailleurs, certains organismes suggèrent d'informer les patients, lors du choix de l'option de traitement initial, que la PR peut être suivie d'autres traitements, adjuvants ou de rattrapage, en cas de résultats pathologiques défavorables ou de récurrence biochimique [8, 13, 16, 17, 21, 22]. Les patients devraient également être informés des bénéfices [21] et des effets indésirables potentiels associés à la RT [8, 14, 16, 17, 20, 21].

La possibilité d'offrir aux patients un traitement de radiation a également été soulevée par certains organismes lorsque les résultats de la lymphadénectomie indiquent la présence de ganglions positifs [21]. La radiothérapie combinée à l'hormonothérapie est une option thérapeutique à privilégier pour les patients ayant un envahissement ganglionnaire selon deux des organismes [13, 19]. Bien que cette option soit recommandée par l'*European Association of Urology* (EAU), l'observation est également envisageable selon cet organisme si moins de deux ganglions positifs sont détectés et que l'APS est inférieur à 1 ng/mL [20]. Par ailleurs, selon l'algorithme développé par l'Institut national en santé et en services sociaux (INESSS) et le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ), la RT adjuvante combinée à un traitement hormonal peut être une option valable pour certains cas sélectionnés, c'est-à-dire les cancers à risque intermédiaire (un ou deux ganglions positifs + score de Gleason pathologique 7 à 10 + stade pT3b-T4 ou marge positive) ou élevé (trois ou quatre ganglions positifs) d'évolution [9].

Pour ce qui est de la RT de rattrapage, elle constitue une option en cas de récurrence biochimique, définie par une mesure [13, 14, 20, 22] ou plus d'une mesure [8, 10, 16, 17] d'un APS détectable. Divers seuils sont préconisés pour déterminer le moment adéquat de son administration. Une majorité d'organismes recommandent de débuter ce traitement avant d'atteindre un seuil variant de 0,2 ng/mL à 0,5 ng/mL. Deux guides de pratique précisent que la RT de rattrapage peut être envisagée comme option en présence d'un APS persistant après la PR [14, 15].

5.1.2 Résultats des études sur l'efficacité de la radiothérapie adjuvante comparativement à l'observation

Étude de synthèse

Une revue Cochrane qui visait à évaluer les effets de la RT adjuvante après une PR pour le traitement des tumeurs avec extension extracapsulaire, envahissement des vésicules séminales ou des marges chirurgicales positives a été publiée en 2011 par Daly *et al.* [7]. L'invasion des ganglions lymphatiques et la présence de métastases à distance constituaient des critères d'exclusion de cette revue systématique. Les ECR publiés jusqu'en février 2011 ont été identifiés. Les résultats portant sur les indicateurs d'efficacité retenus dans le présent rapport et issus de cette revue systématique sont présentés au Tableau 3. Trois ECR ont été inclus dans cette revue : l'étude ARO menée par l'*Association of Radiological Oncology* de la *German Cancer Society* [27, 30], l'étude EORTC de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* [23, 24] et l'étude SWOG du *Southwest Oncology Group* [27-29]. Ces ECR sont décrits individuellement à l'Annexe 5. En résumé, ces ECR multicentriques comptaient de 297 à 1005 patients recrutés entre 1988 et 2004 ayant un cancer de la prostate à différents stades pathologiques (pT2-T4), sans envahissement ganglionnaire ni métastase (confirmé par scintigraphie osseuse). Ceux-ci ont été assignés à un traitement par RT adjuvante après la PR (groupe intervention) ou au groupe sous observation (groupe témoin). Les traitements de RT adjuvante ont été administrés jusqu'à 17 semaines après la PR. Les patients des groupes observation pouvaient recevoir des traitements de rattrapage en cas de récidive ou de progression biochimique. Dans deux ECR, environ le tiers des patients ont reçu un traitement de RT de rattrapage [24, 27-29] alors que cette information n'était pas disponible pour l'étude ARO [27, 30] (Annexe 5). Les indicateurs primaires étaient la survie sans progression biochimique pour l'étude EORTC, la survie sans progression (évaluée avec la récurrence biochimique, clinique et la mortalité) pour l'étude ARO, alors que pour l'étude SWOG, l'indicateur primaire était la survie sans métastase.

TABLEAU 3. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE DE DALY, 2011

Indicateur	Etude	n événements / N		Poids (%)	Différence de risque (IC à 95 %)	Valeur *p*
		RT adj. +	Observation			
Taux de décès de toutes causes à **5 ans**	ARO	5 / 148	8 / 159	17,7	-0,02 (-0,06 à -0,03)	
	EORTC	46 / 502	43 / 503	57,9	0,01 (-0,03 à 0,04)	
	SWOG	20 / 214	23 / 211	24,5	-0,02 (-0,07 à 0,04)	
	Total	**864**	**873**	100	0,00 (-0,03 à 0,02) I^2 : 0,0 %	0,24
Taux de décès de toutes causes à **10 ans**	SWOG	88 / 214	110 / 211	100	-0,11 (-0,20 à -0,02)	0,022
Taux de décès par cancer de la prostate à **5 ans**	EORTC	8 / 502	15 / 503	100	-0,01 (-0,03 à 0,00)	0,14
Incidence des métastases à **5 ans**	ARO	4 / 148	5 / 159	35,0	0,00 (-0,04 à 0,03)	
	EORTC	19 / 502	18 / 503	41,7	0,00 (-0,02 à 0,03)	
	SWOG	17 / 214	35 / 211	24,3	-0,09 (-0,15 à -0,02)	
	Total	**864**	**873**		-0,02 (-0,04 à 0,00)[1] I^2 : 77 %	0,06
Survie sans métastase à **10 ans**	SWOG	93 / 214	114 / 211	100	-0,11 (-0,20 à -0,01)	0,028

[1] Recalculé à partir des données de l'article original et avec une méthode à effet aléatoire

Les auteurs ont combiné les données disponibles de ces trois ECR dans une méta-analyse. Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas entre les groupes étudiés de différence de risque de mortalité de toutes causes de décès confondues cinq ans après la PR. Une faible différence de risque de métastase à cinq ans, près du seuil de signification statistique, a été estimée mais avec une hétérogénéité statistique élevée (I^2 = 77 %). Une des sources possibles de cette hétérogénéité pourrait être reliée au fait que la différence de risque est observée dans une seule étude, l'étude SWOG. Notons par ailleurs que des données à 10 ans sur ces indicateurs n'étaient disponibles que pour un ECR au moment où ces analyses

ont été réalisées. La mise à jour des résultats de ces ECR, parus après la publication de la revue systématique de Daly *et al*., sont présentés individuellement à la section suivante.

Sur la base de ces résultats et des autres indicateurs d'efficacité retenus incluant la récidive biochimique et la récurrence locale, les auteurs ont conclu que la RT adjuvante pouvait être offerte aux hommes ayant un cancer de la prostate avec un ou des facteurs de risque de progression et une espérance de vie excédant 10 années. Toutefois, l'effet sur la survie et le taux de métastases à distance n'était observable qu'à partir de 10 ans, et ce, dans une seule étude. Les auteurs soulèvent certaines limites qui affectent la fiabilité des résultats observés dans les trois ECR. Ainsi, la définition d'un échec biochimique, qui conditionne le recours à la RT de rattrapage, varie selon les ECR (voir Annexe 5). Dans l'étude SWOG un niveau plus élevé (élévation de l'APS > 0,4 ng/mL) définissait un échec biochimique alors que deux élévations consécutives étaient nécessaires dans les deux autres ECR. Une autre limite est liée au recrutement des patients qui a débuté avant la généralisation du dosage de l'APS dans les études EORTC et SWOG (Annexe 5). Enfin, toujours selon les auteurs de la méta-analyse, une plus grande probabilité de détecter des métastases chez les patients sous observation pourrait être reliée à un nombre plus élevé d'examens radiologiques dans ce groupe. Cette différence pourrait avoir entraîné une surestimation de l'efficacité de la RT adjuvante. Toutefois, la fréquence des examens radiologiques n'est pas rapportée dans ces études. Par ailleurs, en raison de l'impossibilité de maintenir l'insu des traitements de radiation, il est possible que les patients rapportent davantage d'effets indésirables ou encore que les médecins traitants en détectent davantage après une RT adjuvante. De plus, le suivi de la toxicité dans le groupe traité par RT adjuvante pourrait aussi contribuer à accroître le nombre d'évènements indésirables rapportés par les patients ou les médecins.

Les résultats des ECR parus après la publication de la méta-analyse de Daly *et al*. et identifiés dans le cadre de la mise à jour réalisée pour le présent projet d'évaluation ont été intégrés à ceux identifiés. La nouvelle méta-analyse réalisée est présentée au Tableau 4. Il s'agit des données sur le taux de décès de toutes causes et sur l'incidence des métastases à 10 ans des études EORTC et ARO. Ces résultats suggèrent que la RT adjuvante comparativement à l'observation n'est pas associée à un taux de décès de toutes causes et à une incidence de métastases à 10 ans significativement différents. Une importante hétérogénéité statistique est également observée pour ces deux indicateurs (Tableau 4).

TABLEAU 4. MISE À JOUR DE LA MÉTA-ANALYSE DE DALY, 2011

Indicateur	Etude	n événements / N		Poids (%)	Différence de risque (IC à 95 %)	Valeur *p*
		RT adj. +	Observation			
Taux de décès de toutes causes à **10 ans**	ARO	23 / 148	20 / 159	32,1	0,03 (-0,05 à 0,11)	
	EORTC	115 / 502	130 / 503	41,0	-0,03 (-0,08 à 0,02)	
	SWOG	88 / 214	110 / 211	27,0	-0,11 (-0,20 à -0,02)	
	Total	**864**	**873**		-0,03 (-0,10 à 0,04) I^2 : 62 %	0,36
Incidence des métastases à **10 ans**	ARO	25 / 148	22 / 159	26,0	0,03 (-0,05 à 0,11)	
	EORTC	55 / 502	57 / 503	42,2	0,00 (-0,04 à 0,04)	
	SWOG	20 / 214	37 / 211	31,8	-0,08 (-0,15 à -0,02)	
	Total	**864**	**873**		-0,02 (-0,08 à 0,04) I^2 : 65 %	0,51

Études originales sur l'efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation

Les résultats des trois ECR inclus dans la méta-analyse de Daly *et al.* et de leur mise à jour, de même que ceux des études observationnelles sur l'efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation, sont présentés aux Tableaux 5 à 9. Les études observationnelles y sont classées en fonction de la présence d'envahissement ganglionnaire dans les populations sélectionnées. Il s'agit de populations mixtes composées de patients ayant une tumeur avec ou sans envahissement ganglionnaire (N0-1), uniquement de patients ayant un ou des ganglions lymphatiques positifs (N1) ou n'ayant pas de ganglion lymphatique positif (N0).

Le taux de mortalité de toutes causes de décès confondues ou la survie globale estimée à l'aide de courbes actuarielles ont été évalués dans les trois ECR [26, 28, 31] et dans huit études observationnelles [32-38, 40]. Les résultats des ECR au regard de ces indicateurs ne sont pas concordants. Ainsi, la survie globale et le risque de mortalité de toutes causes de

décès confondues observés dans l'étude SWOG [28], estimés par un *hazard ratio* (HR), suggèrent une plus grande efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans les études EORTC [26] et ARO [31]. Des taux de survie globale presque similaires pour les patients traités par RT adjuvante et ceux sous observation ont été rapportés dans l'étude observationnelle de Petrovich *et al.* réalisée auprès de patients sans atteinte ganglionnaire traités dans un centre hospitalier américain [39, 40]. Les résultats de deux études observationnelles incluant à la fois des patients avec et sans envahissement ganglionnaire ne suggèrent pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la survie globale à 15 ans [33] ou le taux de décès observé à 10 ans [35] chez les patients des groupes RT adjuvante et sous observation. Cependant, l'étude d'Abdollah *et al*., dans laquelle les analyses étaient effectuées séparément pour les patients du groupe avec un ou plusieurs facteurs de risque (score de Gleason ≥ 8, stade pT3b-T4 ou invasion des ganglions), suggère un risque de mortalité toutes causes de décès plus faible avec la RT adjuvante chez les patients ayant plus d'un facteur de risque. Finalement, la RT adjuvante serait associée à une survie globale à 10 ans plus élevée dans deux études qui ont inclus uniquement des patients avec ganglions lymphatiques positifs et sous hormonothérapie [34, 36]. Néanmoins, dans les études utilisant les données des registres SEER, les indicateurs utilisés, soit le risque de mortalité générale [38] ou la densité d'incidence [37], ne suggéraient pas de différence statistiquement significative entre la RT adjuvante et l'observation.

TABLEAU 5. RÉSULTATS SUR LA SURVIE GLOBALE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ GÉNÉRALE ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Auteur, année [ref.] Étude, centre ou registre	N analysés		Année du suivi	Survie globale		Risque de mortalité	
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj} (%)	Obs. (%)	HR (IC à 95 % ou valeur *p*)	Ajustement
Essais cliniques randomisés							
Bolla, 2012 [26] EORTC	502	503	10	74[T]	77[T]	1,18 (0,92-1,51)	NA
Thompson, 2009 [28] SWOG	214	211	10	74	66	0,72 (0,55-0,96)	NA
Wiegel, 2014 [31] ARO	148	159	10	84[T]	87[T]	0,59	NA
Études observationnelles							
Population mixte avec ou sans envahissement ganglionnaire (N0-1)							
Abdollah, 2013 [32] *San Raffaele Scientific Institute*	241 290	119 399	10	≥ 2 FR : 76 < 2 FR : 95	63 89	0,55 (0,33-0,92) NR	Score de Gleason, stade pT, nombre de gg+, MC, année de la PR, HT_{adj}
Anscher,2006 [33] *Duke University Medical Center*	46	113	15 30	52 24[T]	35 8[T]	*p* = 0,102 NR	Aucun
Choo, 2002 [35] *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center*	73	52	10	95[T]	94[T]	NR	Aucun
Population avec envahissement ganglionnaire (N1)							
Abdollah, 2014 [36] *San Raffaele Scientific Institute*; *Rochester Mayo Clinic*	386	721	8	88	75	*p* < 0,001	Âge, APS, score de Gleason, stade pT, MC, nombre de gg+
Briganti, 2011 [34] San Raffaele Scientific Institute; *Rochester Mayo Clinic*	117	247	10	74	55	0,43 (*p* < 0,001)	Âge, stade pT, score de Gleason, MC, durée du suivi, nombre gg+
Kaplan, 2013 [37] SEER / *Medicare*	177	400	NR	72[T]	76[T]	NR[1]	Âge, score de Gleason, stade pT, APS, HT_{adj}, nombre de gg prélevés et positifs, année du diagnostic, comorbidités, autres[2]
Rusthoven, 2014 [38] SEER	332	1709	10	NR	NR	0,81 (0,63-1,03)	Âge, race, statut civil, stade cT, grade, année du diagnostic, nombre de gg prélevés et positifs, registre
Population sans envahissement ganglionnaire (N0)							
Petrovich, 2002 [39], 2003 [40] NR	423	199	10	73	75	0,73	Aucun

[T] Taux de survie brut

NA : non applicable; NR : non rapporté; stade pT : stade pathologique de la tumeur; stade cT : stade clinique de la tumeur; FR : facteur de risque (score de Gleason ≥ 8, stade pT3b-T4, invasion des ganglions); gg : ganglion; MC : marges chirurgicales; HT : hormonothérapie

[1] Dans cette étude, la mortalité a été évaluée à l'aide d'un autre indicateur soit la densité d'incidence qui était respectivement de 5,09 et de 3,77 par 100 personnes-années (*p* = 0,153) dans les groupes RT adjuvante et observation.

[2] Autres : race, statut civil, éducation, revenu, lieu, densité de la population.

Les résultats des études portant sur la survie relative ou la mortalité par cancer de la prostate sont présentés au Tableau 6. Dans l'ECR de Bolla *et al.* (EORTC), où des résultats sont rapportés à 10 ans, la RT adjuvante n'était pas significativement associée à un risque plus faible de mortalité par cancer de la prostate comparativement au groupe de patients sous observation [26]. Au total, cinq études observationnelles ont été menées sans distinction du statut ganglionnaire des patients [32, 33, 35, 41, 42] dont trois ont rapporté un risque ajusté de mortalité par cancer de la prostate [32, 33, 42]. Des résultats statistiquement significatifs suggérant que les patients traités par RT adjuvante ont un risque de mortalité spécifique plus faible que ceux sous observation ont été rapportés dans deux de ces trois études soit celles de Cozzarini *et al.* [41] et d'Abdollah *et al*. [32]. Toutefois, dans l'étude de Gandaglia *et al.,* le risque de mortalité par cancer de la prostate associé à la RT adjuvante n'était pas statistiquement significatif [42]. Les résultats non ajustés provenant de deux autres études ne suggèrent pas de différence entre la RT adjuvante et l'observation dans les taux de survie relative brute à cinq [35] et 15 ans (estimée avec une méthode actuarielle) [33].

La RT adjuvante combinée à l'hormonothérapie était associée à une amélioration de la survie relative à 10 ans en comparaison avec l'observation dans trois études portant spécifiquement sur des patients ayant une tumeur avec envahissement ganglionnaire [34, 36, 43]. À noter que ces études ont toutes été réalisées dans les mêmes deux centres hospitaliers (Tableau 6). Les études réalisées à partir des données des registres SEER, elles, ne rapportent toutefois pas de différence statistiquement significative entre la RT adjuvante et l'observation [37, 38]. Dans l'étude de Kaplan *et al.,* où une autre mesure a été utilisée, les données concernant la survie relative ne suggèrent pas de différence entre les patients traités par RT adjuvante (densité d'incidence ajustée : 2,89 par 100 personnes-années) et ceux du groupe suivi en observation (1,31 par 100 personnes-années, $p = 0,09$).

TABLEAU 6. RÉSULTATS SUR LA SURVIE RELATIVE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ SPÉCIFIQUE ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Auteur, année [ref.] Étude, registre ou centre	N analysés		Année du suivi	Survie relative		Risque de mortalité	
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj} (%)	Obs. (%)	HR (IC à 95 %) ou valeur *p*	Ajustement
Essais cliniques randomisés							
Bolla, 2012 [26] EORTC	502	503	10[T]	95[T]	93[T]	0,78 (0,46-1,33)	NA
Études observationnelles							
Population mixte avec ou sans envahissement ganglionnaire (N0-1)							
Abdollah, 2013 [32] *San Raffaele Scientific Institute*	241 290	119 399	10	≥ 2 FR : 80 < 2 FR : 98	70 97	0,56 (0,32-0,96) 0,50 (0,28-0,89)	Score de Gleason, stade pT, nombre de gg+, MC, année PR
Anscher, 2006 [33] *Duke University Medical Center*	46	113	15 30	63 39	48 52	*p* = 0,084	Aucun
Choo, 2002 [35] *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center*	73	52	5	100[T]	98[T]	NR	Aucun
Cozzarini, 2004 [41] *San Raffaele Scientific Institute*	237	178	8	93	80	0,23 (0,11-0,50)	APS initial, stade pT, score de Gleason, MC, IVS
Gandaglia, 2014 [42] SEER / *Medicare*	888	6728	10	95	93	0,75 (0,50-1,12)	Âge, année, stade pT, score de Gleason, gg, HT, traitements palliatifs et de rattrapage, autres[2]
Population avec envahissement ganglionnaire (N1)							
Abdollah, 2014 [36] *San Raffaele Scientific Institute, Rochester Mayo Clinic*	386	721	8	92	86	0,37 (0,22-0,62)	Âge, APS, score de Gleason, stade pT, MC, nombre de gg+
Briganti, 2011 [34] *San Raffaele Scientific Institute*; *Rochester Mayo Clinic*	117	247	10	86	70	0,4 (*p* = 0,004)	Âge, stade pT, score de Gleason, MC, durée du suivi, nombre gg+
Da Pozzo, 2009 [43] *San Raffaele Scientific Institute*	129	121	10	70	72	0,38 (*p* = 0,009)	APS initial, stade pT, score de Gleason, nombre de gg+, MC
Kaplan, 2013 [37] SEER / *Medicare*	177	400	NR	88[T]	94[T]	*p* = 0,09[1]	Âge, stade pT, score de Gleason, APS, gg, $HT_{adj.}$, année du diagnostic, lieu, comorbidités, autres[2]
Rusthoven, 2014 [38] SEER	332	1709	10	NR	NR	0,88 (0,65-1,21)	Âge, race, statut civil, stade cT, grade, année du diagnostic, nombre de gg prélevés et positifs, registre

[T] Taux de survie relative brut

NA : non applicable; NR : non rapporté; stade pT : stade pathologique de la tumeur; stade cT : stade clinique de la tumeur; FR : facteurs de risque (score de Gleason ≥ 8, stade pT3b-T4, invasion des ganglions); gg : ganglions; MC : marges chirurgicales; HT : hormonothérapie

[1] Valeur *p* pour la comparaison des densités d'incidence ajustées dans les groupes RT adjuvante et observation.

[2] Autres : race, statut civil, densité de la population, revenu, scolarité.

Le rôle potentiel de facteurs de risque sur la mesure d'association entre la RT adjuvante et la mortalité ou la survie a été analysé dans certaines des études présentées précédemment. Les résultats de ces sous-analyses sont regroupés au Tableau 7. À noter que pour l'étude Briganti *et al*. [34] et celle de Cozzarini *et al*. [41], il n'est pas clair à la lecture du devis si les sous-analyses ont été planifiées *a priori.* L'effet des marges chirurgicales positives a été évalué dans deux études [26, 41]. Les résultats concernant l'effet des marges chirurgicales positives n'indiquent pas que ce facteur ait un impact significatif sur la mesure globale d'association entre la RT adjuvante et la survie globale [26] ou sur la survie relative [41]. Abdollah *et al.* ont proposé un nomogramme pour évaluer le niveau de risque d'évolution de la tumeur dans une population de patients ayant un envahissement ganglionnaire [36]. Cet outil repose sur le nombre de ganglions positifs, le score de Gleason évalué à la pathologie, le stade de la tumeur et le statut des marges chirurgicales [36]. Les résultats de cette étude suggèrent que le niveau de risque d'évolution de la tumeur affecte la relation entre la RT adjuvante et les taux de mortalité. Ainsi, l'association entre la RT adjuvante et la mortalité de toutes causes de décès confondues était significative uniquement pour les niveaux de risque intermédiaire et élevé d'évolution [36]. Il en est de même pour les résultats de la sous-analyse concernant le taux de mortalité par cancer de la prostate [36].

Dans une autre étude, la réduction du risque de décès par cancer de la prostate associée à la RT adjuvante était statistiquement significative uniquement chez les patients ayant deux facteurs de risque ou plus parmi les suivants : un score de Gleason ≥ 8, un stade pT3b-T4 ou une invasion des ganglions [42]. Les résultats de ces sous-analyses effectuées selon le niveau de risque ne sont toutefois pas ajustés pour le niveau d'APS avant la PR [36, 42]. L'étude de Cozzarini *et al*. suggère une réduction plus marquée du risque de mortalité par cancer de la prostate associée à la RT adjuvante comparativement à l'observation pour les patients ayant une tumeur avec envahissement ganglionnaire [41]. Briganti *et al*. ont également observé cet effet sur le risque de mortalité de toutes causes de décès confondues et par cancer de la prostate dans le sous-groupe de patients qui avaient plus d'un ganglion positif [34].

Les résultats d'une sous-analyse réalisée dans l'étude EORTC ne suggèrent pas que la RT adjuvante soit associée à un risque de mortalité générale différent pour les patients ayant ou non une invasion des vésicules séminales [26]. Les résultats ne suggèrent pas non plus que l'extension extracapsulaire entraîne des résultats différents de ceux observés globalement pour la survie globale [26] ou relative [41]. La stratification des données selon le score de Gleason ne semble pas indiquer, et ce, dans une étude, que ce facteur pourrait avoir un effet sur la mesure d'association entre la RT adjuvante et la survie relative en comparaison avec l'observation [41]. Enfin, un effet négatif sur la survie globale a été rapporté avec la RT adjuvante chez les patients âgés de plus de 70 ans dans l'étude EORTC [26]. À l'exception des résultats de la sous-analyse de l'étude de Cozzarini *et al*. dans laquelle une réduction plus importante du risque de mortalité par cancer de la prostate a été observée pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire [41], l'analyse comparative suggère que les résultats des études dont les sous-analyses ont été planifiées ne diffèrent pas pour la direction de l'effet de ceux des études où les sous-analyses ne semblent pas avoir été planifiées *a priori*.

TABLEAU 7. RÉSULTATS DES SOUS-ANALYSES SUR LA SURVIE GLOBALE ET RELATIVE ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Variable Auteur [ref]	Sous-groupe	RT_{adj} (n)	Obs. (n)	Survie globale Sous-analyses HR (IC à 95 % ou valeur *p*	Survie globale Mesure globale HR (IC à 95 % ou valeur *p*	Survie relative Sous-analyses HR (IC à 95 % ou valeur *p*	Survie relative Mesure globale HR (IC à 95 %n ou valeur *p*
Marges chirurgicales							
Bolla, 2012 [26] EORTC	marges positives marges négatives	312 190	317 186	0,98 (0,72-1,34) 1,68 (1,10-2,56)	1,18 (0,92-1,51)	--	0,78 (0,46-1,33)
Cozzarini, 2004 [41]	marges positives	167	60	--	--	0,21 (0,08-0,53)	0,23 (0,11-0,50)
Invasion des vésicules séminales							
Bolla, 2012 [26] EORTC	oui non	128 374	128 375	1,00 (0,66-1,52) 1,30 (0,95-1,77)	1,18 (0,92-1,51)	--	0,78 (0,46-1,33)
Extension extracapsulaire							
Bolla, 2012 [26] EORTC	< pT3b pT3b	372 128	375 128	1,16 (0,88-1,54) 1,21 (0,70-2,08)	1,18 (0,92-1,51)	--	0,78 (0,46-1,33)
Cozzarini, 2004 [41]	T3a-T4	206	121	--		0,20 (0,09-0,45)	0,23 (0,11-0,50)
Envahissement ganglionnaire							
Cozzarini, 2004 [41]	envahissement ganglionnaire positif	55	98	--		0,14 (0,04-0,42)	0,23 (0,11-0,50)
Briganti, 2011 [34]	≤ 2 ganglions positifs > 2 ganglions positifs	85 32	180 67	0,50 (*p* = 0,006) 0,26 (*p* = 0,003)	0,43 (*p* < 0,001)	0,43 (p = 0,04) 0,34 (p = 0,04)	0,4 (*p* = 0,004)
Niveau de risque							
Abdollah, 2014 [36]	risque très faible risque faible risque intermédiaire[1] risque élevé[2] risque très élevé	26 27 214 71 50	107 104 338 89 81	0,01 (< 0,01- > 99,9) 0,63 (0,22-1,82) 0,42 (0,25-0,70) 0,32 (0,12-0,83) 0,59 (0,28-1,28)	NR	0,01 (< 0,01-15,8) 2,27 (0,35-14,88) 0,30 (0,14-0,64) 0,21 (0,06-0,79) 0,53 (0,19-1,48)	0,37 (0,22-0,62)
Gandaglia, 2014 [42]	< 2 facteurs de risque ≥ 2 facteurs de risque	536 352	5067 1661	--	--	1,22 (0,65-2,88) 0,55 (0,33-0,92)	0,75 (0,50-1,12)
Score de Gleason							
Cozzarini, 2004 [41]	≥ 7	121	89	--	--	0,23 (0,10-0,53)	0,23 (0,11-0,50)
Âge							
Bolla, 2012 [26] EORTC	< 65 ans 65-69 ans ≥ 70 ans	238 170 94	236 165 102	0,91 (0,60-1,39) 0,97 (0,65-1,44) 2,94 (1,75-4,93)	1,18 (0,92-1,51)	--	0,78 (0,46-1,33)

NR : non rapporté

[1] Un ou deux ganglions positifs + score de Gleason pathologique 7 à10 + stade pT3b-T4 ou marge chirurgicale positive.

[2] Trois ou quatre ganglions positifs.

Les résultats des études sur la RT adjuvante dans le traitement du cancer de la prostate après une PR concernant la survie sans métastase ou l'incidence des métastases à distance sont présentés au Tableau 8. Selon les données de suivi 10 ans après la PR issues de deux ECR, la RT adjuvante n'est pas associée à une réduction de l'incidence de métastases comparativement à l'observation [26, 31]. Toutefois, dans l'étude SWOG, Thompson *et al.* ont observé une survie sans métastase plus élevée et un risque de métastase plus faible dans le groupe RT adjuvante [28].

Les résultats des études observationnelles sur la survie sans métastase et l'incidence de métastases sont peu cohérents. Trois études ont été réalisées dans des populations mixtes avec ou sans envahissement ganglionnaire [33, 35, 41] alors qu'une autre étude porte uniquement sur des patients sans atteinte ganglionnaire [39, 40]. Une augmentation de la survie sans métastase a été rapportée dans une étude comparant la RT adjuvante à l'observation [41] alors qu'aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes de patients dans une autre [33]. Par ailleurs, il est difficile de statuer sur les différences observées dans les taux d'incidence de métastases rapportés dans les deux autres études observationnelles puisque la direction de l'effet n'est pas la même et qu'aucun test statistique n'a été effectué [35, 40].

TABLEAU 8. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE SANS MÉTASTASE OU L'INCIDENCE DES MÉTASTASES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Auteur, année [ref.] Étude ou centre	N analysés		Année du suivi	Survie sans métastase (%)		Incidence de métastases (%)		HR (IC à 95 %) ou valeur *p*
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj}	Obs.	RT_{adj}	Obs.	
Essais cliniques randomisés								
Bolla, 2012 [26] EORTC	502	503	10	--	--	11	11	0,99 (0,67-1,44)
Thompson, 2009 [28] SWOG	214	211	10	71	61	--	--	0,71 (0,54-0,94)
Wiegel, 2014 [31] ARO	148	159	10	--	--	17	14	*p* = 0,53
Études observationnelles								
Population mixte avec ou sans envahissement ganglionnaire (N0-1)								
Anscher, 2006 [33] *Duke University Medical Center*	46	113	15	38	45	--	--	*p* = 0,656
Choo, 2002 [35] *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center*	73	52	10	--	--	0	4	NR
Cozzarini, 2004 [41] *San Raffaele Scientific Institute*	237	178	8	88	75	--	--	*p* = 0,02
Population sans envahissement ganglionnaire (N0)								
Petrovich, 2003 [40] NR	423	199	10	--	--	7	2	NR

NR : non rapporté

Les résultats concernant le recours à l'hormonothérapie sont présentés au Tableau 9. Ces données proviennent des ECR SWOG [28] et ARO [31]. Dans l'étude SWOG, un traitement hormonal avait été initié durant les cinq années suivant la PR chez environ deux fois plus de patients sous observation que chez ceux du groupe traité par RT adjuvante [28]. Dans l'étude ARO, les taux de recours à l'hormonothérapie à 10 ans n'étaient pas différents, au plan statistique, entre le groupe traité avec la RT adjuvante et celui sous observation [31].

TABLEAU 9. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LE RECOURS À L'HORMONOTHÉRAPIE ASSOCIÉ À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Auteur, année [ref.] Étude	N analysés		Année du suivi	Recours à l'hormonothérapie (%)		HR (IC à 95 %) ou valeur *p*
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj}	Obs.	
Essais cliniques randomisés						
Thompson, 2009 [28] SWOG	214	211	5	10	21	0,45 (0,29-0,68)
Wiegel, 2014 [31] ARO	148	159	10	28	31	*p* = 0,42

5.1.3 Études originales sur l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation

Dans le cadre de ce rapport, les données relatives aux effets indésirables potentiels associés à la RT adjuvante ont été recensées (voir Tableau 1 pour indicateurs retenus). L'information quant aux effets indésirables spécifiques qui ont été rapportés avec la PR n'est pas reprise ici mais est disponible en détail dans le rapport initial de l'UETMIS sur les options thérapeutiques pour le traitement des cancers de la prostate localisés [1]. Les résultats relatifs à l'incontinence urinaire et aux sténoses urétrales rapportés dans les études sur la RT adjuvante et l'observation sont résumés au Tableau 10. L'incontinence urinaire a été évaluée dans l'ECR SWOG [27] et dans un sous-groupe de l'étude EORTC [23]. Dans ces études, les taux d'incontinence observés à deux et 10 ans après la PR, avec des indicateurs différents toutefois, étaient plus élevés chez les patients traités par RT adjuvante que chez ceux des groupes sous observation. Par ailleurs, le risque de sténoses urétrales à 10 ans dans l'étude SWOG était plus élevé chez les patients du groupe RT adjuvante [27] alors qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes à quatre et neuf ans de suivi après la PR dans l'étude ARO [31].

TABLEAU 10. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR L'INCONTINENCE URINAIRE ET LES STÉNOSES URÉTRALES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À L'OBSERVATION (OBS.)

Auteur, année [ref.] Étude ou centre	N analysés		Indicateur	Taux brut (%)		RR (IC à 95 %) ou valeur *p*
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj}	Obs.	
Essais cliniques randomisés						
Van Cangh, 1998 [23] EORTC	48	52	Utilisation ≥ 1 serviette / jour à 2 ans	23	17	1,4 (NR)
Thompson, 2006 [27] SWOG	214	211	Sténose à 10 ans	18	10	1,9 (1,1-3,1)
			Incapacité à contrôler les fuites urinaires à 10 ans	7	3	2,3 (0,9-5,9)
Wiegel, 2014 [31] ARO	148	159	Sténose à 4 ans	1	0,6	--
			Sténose à 9 ans	1	0,6	
Études observationnelles						
Hofmann, 2003 [44] NR	30	53	Utilisation ≥ 1 serviette / jour			
			avant la PR	0	0	NR
			4 mois après	63	32	
			8 mois après	47	21	
			12 mois après	33	21	
			Sténose à 1 an	3	2	
Suardi, 2014 [45] *San Raffaele Scientific Institute*	tous : 153	tous : 208	Utilisation ≥ 1 serviette / jour			
			avant la PR	0	0	NR
			12 mois après	49	19	
			24 mois après	43	14	
			36 mois après	41	13	

Auteur, année [ref.] Étude ou centre	N analysés		Indicateur	Taux brut (%)		RR (IC à 95 %) ou valeur *p*
	RT_{adj}	Obs.		RT_{adj}	Obs.	
	sous-groupe avec EN : 82	sous-groupe avec EN : 150	avant la PR	0	0	
			12 mois après	33	15	
			24 mois après	30	10	
			36 mois après	27	9	

Obs. : observation; RR : risque relatif; NR : non rapporté; EN : épargne nerveuse

Dans deux études observationnelles, l'incontinence urinaire mesurée de quatre à 36 mois après la PR était plus fréquente chez les patients traités par RT adjuvante comparativement à ceux sous observation [44, 45]. Dans l'étude de Suardi *et al*., une sous-analyse réalisée spécifiquement pour évaluer l'effet de la technique d'épargne nerveuse indique que l'incidence d'incontinence urinaire serait moins élevée dans ce groupe, mais elle demeure toujours supérieure chez ceux qui ont été traités par RT adjuvante comparativement au groupe sous observation [45]. Les auteurs de cette étude rapportent également que la RT adjuvante était associée à un risque accru d'incontinence urinaire à huit ans, et ce, après ajustement pour certaines variables potentiellement associées à la fonction urinaire (HR ajusté[2] : 1,75; IC à 95 % : 1,32-2,33). Enfin, dans l'étude menée par Hofmann *et al.* en Allemagne, le taux de sténoses urétrales observé un an après la PR n'était pas différent entre les groupes [44].

Une évaluation de la toxicité urinaire ou gastro-intestinale tardive à l'aide de la classification développée par le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) a été réalisée dans deux des ECR sur la RT adjuvante [26, 31]. Cette classification est présentée ci-dessous à titre informatif (Tableau 11).

TABLEAU 11. COMPLICATIONS URINAIRES ET GASTRO-INTESTINALES TARDIVES ASSOCIÉES À LA RADIATION SELON L'ÉCHELLE DU *RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP*

Grade	Symptômes	
	Complications urinaires tardives	
1	• Miction ou nycturie moins fréquente qu'aux heures	• Dysurie, urgence ou crampe ne nécessitant pas de médication
2	• Miction ou nycturie moins fréquente qu'aux heures	• Dysurie, urgence ou crampe nécessitant une médication
3	• Miction ou nycturie aux heures ou plus fréquente • Dysurie, urgence, crampe ou douleur pelvienne nécessitant un usage de narcotiques fréquent	• Hématurie avec ou sans caillot • Obstruction nécessitant un cathéter ou une intervention mineure
4	• Ulcération ou nécrose ou intervention chirurgicale majeure	
	Complications gastro-intestinales tardives	
1	• Mouvement intestinaux deux fois ou plus fréquents qu'à l'habitude	• Saignement ou écoulement mineur
2	• Antidiarrhéiques deux fois ou plus par semaine • Coagulation pour saignement 2 fois ou plus par semaine • Stéroïdes occasionnels pour ulcération	• Dilatations occasionnelles • Utilisation intermittente de serviette d'incontinence • Narcotiques occasionnellement pour la douleur ou non-narcotiques de façon régulière
3	• Antidiarrhéiques plus de deux par jour • Saignement nécessitant une transfusion ou plus de deux traitements pour coagulation • Stéroïdes sur une période prolongée	• Chirurgie mineure, oxygène hyperbare pour saignement ou ulcération, dilatation régulière • Utilisation courante de serviettes sanitaires • Narcotiques sur une base régulière
4	• Dysfonctionnement nécessitant une chirurgie, perforation ou saignement mettant la vie en danger	

[2] Ajusté pour l'âge, le niveau de risque du cancer, la technique chirurgicale, les comorbidités, l'indice de masse corporelle et l'année de la chirurgie.

Les complications tardives de grade 2 ou 3 ont été évaluées dans deux ECR [26, 31]. Dans l'étude EORTC, l'incidence de complications urinaires de grade 2 ou plus était supérieure chez les patients traités par RT adjuvante (21 %) comparativement à l'incidence observée chez les patients sous observation (14 %, p = 0,003) [26]. Peu de différences entre les groupes étaient cependant observées quant aux complications gastro-intestinales tardives de grade 2 ou plus. Dans l'étude ARO, les complications urinaires et gastro-intestinales de grade 2 et 3 étaient rares pour les patients traités par RT adjuvante (2 % et 1 % respectivement) et n'ont pas été observées chez ceux sous observation (p = 0,47) [31]. Par ailleurs, aucune complication urinaire et gastro-intestinale de grade 4 n'a été rapportée dans ces études.

Les atteintes à la fonction gastro-intestinale et à la fonction urinaire ont été évaluées à partir d'autres outils de mesure dans deux études [29, 44]. Les analyses dans l'étude SWOG portent sur un sous-groupe de 217 des 425 participants [29]. La prévalence de symptômes gastro-intestinaux jugés fréquents et mineurs, mais nécessitant une intervention, était plus élevée six semaines après la PR chez les patients ayant reçu un traitement adjuvant de radiothérapie (n = 110), soit 47 % comparativement à 5 % des patients sous observation (n = 107) [29]. A deux ans, cette proportion était toutefois similaire (autour de 12 %) dans les deux groupes. La prévalence de dysfonctionnement érectile qui, au départ, était élevée dans les deux groupes de cette étude (environ 94 %), a diminué dans le temps et elle est demeurée similaire deux ans après le traitement. Dans l'étude de Hofmann *et al*., la proportion de patients traités par RT adjuvante rapportant des symptômes de diarrhée était de 13 % à quatre mois et de 3 % à 12 mois alors que ces complications n'étaient pas rapportées par les patients sous observation [44].

5.1.4 Synthèse et limites des données probantes sur la RT adjuvante comparativement à l'observation

Il ne se dégage pas de consensus clair des recommandations émises par les différents organismes responsables d'élaborer des guides de pratique en oncologie quant aux indications pour l'administration de la RT adjuvante suite à une PR. Certains considèrent, en se basant spécifiquement sur les résultats des ECR, que ce traitement ne devrait pas être offert à l'extérieur du cadre d'un essai clinique [13, 15]. Néanmoins, la RT adjuvante constitue une option à envisager suivant la présence de certaines caractéristiques pathologiques défavorables [8, 10, 14, 16, 17, 20, 21].

Une méta-analyse [7], trois ECR [26, 28, 31] et 11 études observationnelles [32-38, 40-43] ont porté sur l'efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation. Les résultats de la méta-analyse, qui incluait les trois ECR, ne suggèrent pas que la RT adjuvante est associée à un taux de mortalité toutes causes de décès confondues à cinq ans différent de celui associé à l'observation. La mise à jour des résultats de ces ECR à 10 ans ne change pas cette conclusion. En effet, les résultats individuels de deux ECR suggèrent que le taux de mortalité toutes causes de décès confondues observé à 10 ans n'est pas différent entre les patients qui ont reçu une RT adjuvante et ceux qui étaient plutôt sous observation [26, 31].

La progression biochimique n'était pas un indicateur d'efficacité retenu dans le cadre de la présente évaluation. Néanmoins, les résultats des trois études randomisées recensées indiquent que la RT adjuvante est associée à une réduction d'environ 50 % du risque de progression biochimique comparativement à l'observation [26, 27, 31] alors que les résultats sur la progression métastatique et les indicateurs de survie sont moins concluants. Dans l'étude SWOG, la RT adjuvante était associée à une survie globale à 10 ans plus élevée [28]. La portée des résultats de ces ECR se limite cependant à une population de patients ayant un cancer de la prostate localisé sans envahissement ganglionnaire [26, 28, 31]. Le taux de survie globale rapporté avec la RT adjuvante n'était pas non plus différent de celui observé pour les patients sous observation dans une des études observationnelles réalisées auprès de patients sans envahissement ganglionnaire [40]. À l'exception de l'étude d'Abdollah *et al.* [32] où la population était stratifiée en fonction de la présence de facteurs de risque, la RT adjuvante n'était pas associée à un taux de survie globale ou de mortalité toutes causes de décès confondues différent de celui des patients du groupe observation dans les études observationnelles menées sans distinction du statut ganglionnaire [33, 35, 40].

Certaines des études qui ont porté spécifiquement sur des patients ayant une extension de leur tumeur aux ganglions lymphatiques pelviens suggèrent que la RT adjuvante en ajout de l'hormonothérapie pourrait réduire le risque de mortalité toutes causes de décès confondues dans cette population [34, 36]. Toutefois, les données issues des registres SEER ne supportent pas une telle conclusion puisque les auteurs n'ont pas observé chez ce type de population de réduction statistiquement significative de la mortalité [37, 38]. De plus, selon les résultats d'une sous-analyse, le bénéfice attendu de la RT adjuvante sur la survie globale pourrait se limiter aux tumeurs à risque intermédiaire ou élevé d'évolution [36].

Les résultats des ECR disponibles à ce jour ne permettent pas d'établir si l'ajout de la RT adjuvante au traitement chirurgical du cancer de la prostate localisé chez les patients ayant des caractéristiques défavorables améliore la survie relative ou la mortalité par cancer de la prostate comparativement à l'observation. On peut se questionner sur la puissance de ces études, c'est-à-dire la capacité à détecter une différence entre les groupes puisque, tel que déjà mentionné, elles n'avaient pas été planifiées au départ pour évaluer la survie globale et spécifique au cancer de la prostate associées à la RT adjuvante. D'ailleurs, dans l'étude EORTC, la RT adjuvante n'était pas associée à un risque de mortalité par cancer de la prostate différent alors que les deux autres ECR, tel que précisé par les auteurs, ne possédaient pas la puissance statistique suffisante pour évaluer cet indicateur [28, 31]. Il ne se dégage pas non plus de conclusion claire après analyse des résultats des études observationnelles portant sur ces indicateurs. Des résultats en faveur de la RT adjuvante ont été observés dans les études qui avaient inclus une proportion plus élevée de patients ayant un envahissement ganglionnaire [32, 41] et celles menées uniquement auprès de patients ayant un envahissement ganglionnaire [34, 36, 43]. Les données issues de deux centres suggèrent que la RT adjuvante combinée à une hormonothérapie adjuvante améliore les taux de survie relative à huit ou 10 ans pour les patients ayant un cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire [34, 36, 43]. Cependant, de tels résultats n'ont pas été observés dans les études utilisant la base de données multicentriques SEER [37, 38, 42].

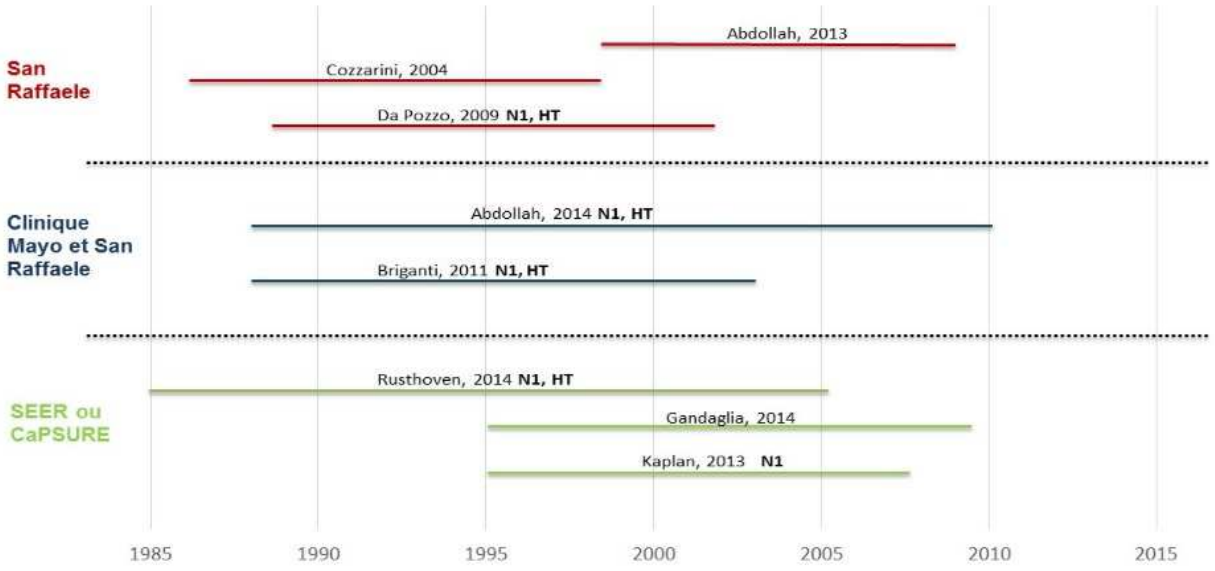
Peu de données sur l'incidence des métastases et le recours à l'hormonothérapie sont disponibles pour juger de l'efficacité de la RT adjuvante comparativement à l'observation. Les résultats des ECR ne sont pas cohérents en ce qui a trait au développement des métastases [26, 28, 31]. Les données issues des études observationnelles ne permettent pas non plus de conclure quant à la survie sans métastase ou à l'incidence des métastases à 10 ans. Enfin, les données disponibles à partir des résultats des ECR ne permettent pas non plus de se prononcer sur le lien entre la RT adjuvante et l'administration d'un traitement d'hormonothérapie adjuvante en cours de suivi [28, 31].

Les résultats sur l'efficacité de la RT adjuvante doivent être interprétés à la lumière des limites des ECR et des études observationnelles disponibles. Tout d'abord, on note que dans la majorité des études observationnelles et la totalité des ECR, le recrutement des patients a débuté avant la généralisation du dosage de l'APS. Les patients inclus dans ces études ont conséquemment des tumeurs à des stades plus avancés que les patients traités actuellement et dépistés par dosage du niveau d'APS. Les traitements de radiothérapie administrés dans ces études ne reflètent pas non plus fidèlement les pratiques actuelles de radiothérapie conformationnelle qui pourraient à la fois influencer tant l'efficacité observée que le taux d'évènements indésirables. La définition d'un échec biochimique variait également d'un ECR à l'autre. Le niveau d'APS qui définissait un échec biochimique était en effet plus élevé dans l'étude SWOG (> 0,4 ng/mL) que dans l'étude EORTC (> 0,2 ng/mL). Dans cette étude, 33 % des patients dans le groupe sous observation ont reçu des traitements de RT de rattrapage. Le niveau médian d'APS au moment du traitement de 1,0 ng/mL observé dans ce groupe suggère une administration tardive de la radiothérapie, du moins dans une perspective contemporaine, ce qui pourrait avoir entraîné une surestimation de l'effet positif de la RT adjuvante observé sur la mortalité générale. Dans une grande majorité de cas, des limites méthodologiques sont inhérentes au type de devis utilisé pour la réalisation des études observationnelles dont la plus importante est le biais potentiel de sélection lié à l'absence de randomisation des sujets inclus dans l'étude. Le contrôle incomplet des variables confondantes, c'est-à-dire les facteurs qui ont un potentiel d'influencer le pronostic des patients ayant un cancer de la prostate, est un autre élément de faiblesse à souligner avec ce type de devis. Bien que diverses méthodes d'analyse statistique soient utilisées pour prendre en considération l'effet de facteurs non balancés entre les groupes sur la mesure d'association, il n'est pas possible de garantir que cet effet soit totalement contrôlé. À titre d'exemple, le niveau d'APS avant la PR n'était pas toujours intégré aux ajustements statistiques réalisés [32, 34, 38, 42]. Dans certaines études, seules les données brutes étaient présentées [33, 35, 40]. D'autres limites présentes dans ces études observationnelles doivent être précisées. Ainsi, le suivi médian, inférieur à 10 ans dans la majorité des études, pourrait correspondre à une période d'observation insuffisante pour évaluer la mortalité après un cancer de la prostate. De plus, l'information sur les traitements de radiothérapie et d'hormonothérapie adjuvante est très peu détaillée dans les études qui utilisent les bases de données des registres SEER [37, 38, 42]. L'influence de la RT de rattrapage dans le groupe sous observation ne peut être estimée puisque la proportion de patients qui ont reçu ce traitement n'était spécifiée que dans une étude observationnelle [41]. Il est également difficile de déterminer si le suivi des patients sous observation représente bien la pratique clinique actuelle alors que les modalités de cette intervention n'étaient pas précisées par les auteurs. Par ailleurs, en se référant aux périodes pendant lesquelles se sont déroulées ces études, on peut facilement déduire que des méthodes ultrasensibles de dosage de l'APS n'ont pas été utilisées dans ces devis. Ce facteur pourrait avoir influencé le suivi des patients dans le groupe de comparaison en deçà de la pratique optimale actuelle, conduisant ainsi à une surestimation de l'efficacité de la RT adjuvante pour le traitement

des tumeurs de la prostate. Tout comme pour les ECR, les traitements de radiothérapie administrés dans les études observationnelles ne sont probablement pas représentatifs des pratiques modernes en radio-oncologie. En effet, le recrutement pour plusieurs d'entre elles a débuté avant le début des années 1990 et même jusqu'en 1970 pour l'étude d'Anscher *et al.* [33].

Enfin, plusieurs des études observationnelles ont été menées dans deux centres, soit au *San Raffaele Scientific Institute* de Milan et à la clinique Mayo de Rochester aux États-Unis. On remarque également que, pour chacun des centres, les populations des études ne sont pas mutuellement exclusives puisque les périodes de recrutement se chevauchent (Figure 2). Il en va de même pour les études basées sur les regsitres SEER ou *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* (CaPSURE).

FIGURE 2. PROVENANCE ET PÉRIODES DE RECRUTEMENT DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES AVEC POTENTIEL DE CHEVAUCHEMENT DES POPULATIONS



Les informations relatives à l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation proviennent des trois ECR présentés précédemment [26, 29, 31] et de deux études observationnelles [44, 45]. Les indicateurs utilisés dans ces différentes études varient et les résultats observés ne sont pas toujours cohérents. Par exemple, le risque de sténoses urétrales associé à la RT adjuvante a été observé dans un seul des trois ECR [27]. Toutefois, il faut préciser que l'évaluation des effets indésirables ne constituait pas un objectif primaire des ECR. Deux études observationnelles ont rapporté un taux d'incontinence urinaire plus élevé à 12 et 36 mois avec la RT adjuvante comparativement à l'observation [44, 45]. Les résultats sur la toxicité évaluée à l'aide de l'échelle RTOG semblent indiquer une fréquence plus élevée de complications urinaires tardives de grade 2, mais les taux observés sont de faible amplitude [26, 31]. L'évaluation des complications ne pouvant être réalisée à l'insu, il est possible que les patients et les cliniciens puissent avoir rapporté davantage d'effets indésirables associés à la RT adjuvante.

5.2. Résultats des études sur la RT adjuvante et la RT de rattrapage

Au total, six études observationnelles rétrospectives ont porté sur l'administration d'un traitement de RT adjuvante comparativement à un traitement de rattrapage chez des patients ayant un cancer de la prostate [46-48, 50-52]. Cinq de ces études ont porté sur des patients qui n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire alors que dans une étude 22 % de la population avait cette caractéristique [50]. Ces études incluaient de 115 à 1628 hommes ayant un cancer de la prostate localisé, recrutés entre 1987 et 2009. Les traitements de rattrapage ont été administrés à partir de quatre [48] jusqu'à 12 mois [46, 50-52] après la PR. Les populations et les interventions réalisées dans ces études sont décrites de façon plus détaillée à l'Annexe 5. Les résultats de ces études sont présentés aux tableaux 12 à 15.

5.2.1 Efficacité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage

Une analyse des registres SEER / *Medicare* a été réalisée pour identifier les patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate et traités par PR entre 1995 et 2007 [51]. Les sujets ayant minimalement une caractéristique défavorable (stade pT2 et marge chirurgicale positive ou stade pT3) et sans envahissement ganglionnaire ou métastase à distance ont été retenus. Les cas de PR suivie d'un traitement de RT adjuvante (n = 894) ont été comparés à ceux qui ont reçu une RT de rattrapage (n = 734). Les résultats ne suggèrent pas de différence significative entre les groupes en ce qui a trait au risque de mortalité générale 12 ans après la PR (Tableau 12). Par contre, la RT adjuvante était associée à un risque de mortalité par cancer de la prostate plus faible (HR : 0,64 (0,42-0,97)).

TABLEAU 12. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE GLOBALE ET LE RISQUE DE MORTALITÉ ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT})

Auteur, année [ref.] Registre ou centre	N analysés		Année du suivi	Survie globale (%)		Risque de mortalité	
	RT_{adj}	RT_{rat}		RT_{adj}	RT_{rat}	HR (IC à 95 %) ou valeur *p*	Ajustement
Études observationnelles							
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	894	734	12	NR	NR	0,88 (0,68-1,13)	Stade pT, grade, MC, type de chirurgie, HT, autres[2]
Hsu, 2015 [46] CaPSURE	76	229 APS ≤ 1 :180 APS > 1 : 49	10	75	 81 63	0,37 (0,16-0,85) 0,43 (0,18-1,03) 0,30 (0,12-0,75)	Comorbidités, scolarité, niveau de risque
Mishra, 2015 [47] NR	74	122	10	92	80	*p* = 0,054[1]	Aucun

NR : non rapporté; stade pT : stade pathologique de la tumeur; MC : marges chirurgicales; HT : hormonothérapie

[1] Test comparant les courbes de survie globale de 0 à 144 mois

[2] Autres : âge, type de chirurgie, race, ethnicité, revenu, scolarité, année du diagnostic, région SEER, statut marital, densité de la population, comorbidités, antécédents de problèmes urinaires, érectiles et gastro-intestinaux.

L'étude de Hsu *et al.* a été réalisée à partir du registre CaPSURE. Il s'agit d'un registre national mis en place dans 45 hôpitaux américains pour recueillir de manière prospective à partir de 1998 de l'information sur les patients traités pour un cancer de la prostate [46]. Les auteurs de l'étude ont analysé les données des patients traités jusqu'en 2009 par PR et RT adjuvante, ou encore par PR et RT de rattrapage, pour un cancer de la prostate localisé sans envahissement ganglionnaire avec au moins un facteur de risque de récidive (marges chirurgicales positives et score de Gleason pathologique égal ou supérieur à 7, invasion des vésicules séminales, extension extracapsulaire, score de Gleason pathologique de 8 à 10 ou stade pT3-4). Selon l'analyse des données issues de ce registre, le risque de mortalité toutes causes de décès confondues à 10 ans suite à une PR serait plus faible pour les patients traités par RT adjuvante que pour ceux traités par RT de rattrapage (Tableau 12). Toutefois, les résultats stratifiés selon le niveau d'APS (≤ 1 ou > 1 ng/mL) au moment du traitement de rattrapage indiquent que la différence est statistiquement significative uniquement pour ceux dont le niveau d'APS était supérieur à 1 ng/mL [46]. Par ailleurs, la diminution du risque de mortalité générale observée avec la RT adjuvante était plus importante chez les patients dont le score de Gleason était supérieur à 7, et ce, peu importe le niveau d'APS au moment du traitement (HR ajusté : 0,10; IC à 95 % : 0,02-0,58 comparativement à 0,37; IC à 95 % : 0,16-0,85). La présence de marges chirurgicales positives ne modifiait pas le risque de mortalité toutes causes de décès confondues chez les patients qui ont reçu des traitements de RT de rattrapage.

Dans l'étude de Mishra *et al*. menée dans un centre hospitalier américain, les taux de survie globale à 10 ans suite à une PR étaient un peu plus élevés chez les patients traités par RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage. Cependant, le type de traitement de radiation, adjuvant ou rattrapage, n'était pas significativement associé aux taux de mortalité générale [47].

Le Tableau 13 résume les résultats des études portant sur la survie sans métastase ni décès par cancer de la prostate [46] et la survie sans métastase [47, 48]. Dans l'étude de Hsu *et al.*, les auteurs ont agrégé les résultats sur le risque de métastase et celui de décès par cancer de la prostate [46]. Dans l'ensemble, les patients ayant reçu un traitement de RT adjuvante avaient un risque plus faible, mais la réduction était statistiquement significative uniquement chez ceux dont le niveau d'APS était supérieur à 1 ng/mL au moment du traitement. La diminution du risque de métastase ou de décès par cancer de la prostate associée à la RT adjuvante était également statistiquement significative dans le groupe ayant des marges chirurgicales positives (HR : 0,14; p = 0,017). Dans l'étude de Mishra *et al.*, la différence en faveur de la RT adjuvante dans les taux de survie sans métastase n'était pas statistiquement significative [47]. Une autre étude s'est également intéressée à la survie sans métastase [48]. Elle incluait 115 hommes ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate localisé entre de 1987 et 1996, traités par PR et qui ont reçu de la RT adjuvante ou de rattrapage dans un centre hospitalier américain. Les patients inclus regroupaient des cas d'extension extracapsulaire, d'invasion des vésicules séminales ou de marges chirurgicales positives mais pas ceux ayant une tumeur sans perforation de la capsule ou des ganglions lymphatiques positifs. Les résultats, qui portent sur des données brutes, ne suggèrent pas de différence significative pour la survie sans métastase entre les patients traités par RT adjuvante et ceux traités par RT de rattrapage.

TABLEAU 13. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LA SURVIE SANS MÉTASTASE ASSOCIÉE À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT})

Auteur, année [ref.] Centre ou registre	N analysés		Année du suivi	Survie sans métastase (%)		Risque de métastase	
	RT_{adj}	RT_{rat}		RT_{adj}	RT_{rat}	HR (IC à 95 %) ou valeur *p*	Ajustement
Études observationnelles							
Do, 2002 [48] UCLA *Medical Center*	42	73	10	82	74	p = 0,278	Aucun
Mishra, 2015 [47] NR	74	122	10	99	81	0,15 (0,02-1,38)	Âge, race, année du diagnostic, score de Gleason, EEC, IVS, MC+
Hsu, 2015 [46] CaPSURE	76	229 APS ≤ 1 :180 APS > 1 : 49	10	88*	NR 84[1] 71[1]	0,25 (0,08-0,77)[2] 0,37 (0,11-1,23)[2] 0,18 (0,06-0,55)[2]	Comorbidités, scolarité, niveau de risque

NR : non rapporté; EEC : extension extracapsulaire, IVS : invasion des vésicules séminales, MC : marges chirurgicales.
[1] Survie sans métastase ni décès par cancer de la prostate.
[2] Risque de métastase ou de décès par cancer de la prostate.

5.2.2 Innocuité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage

Les complications urinaires et rectales suite à des traitements de radiothérapie (adjuvante et de rattrapage) après une PR ont été évaluées dans deux études [50, 52]. Les outils pour mesurer les complications incluaient le *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du *National Cancer Institute* [50] et l'échelle RTOG de l'Organisation européenne de la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [52]. Il s'agit d'échelles relativement semblables à l'exception que l'outil CTCAE est divisé en cinq grades plutôt que quatre pour distinguer les atteintes mortelles de celles nécessitant une intervention majeure.

L'information concernant les taux de complications aigües (trois mois et moins) et tardives (plus de trois mois) rapportés après des traitements de RT adjuvante ou de rattrapage suite à une PR est présentée au Tableau 14. L'étude de Jereczek-Fossa *et al*. est la seule à s'être intéressée aux complications urinaires aigües en comparant des patients ayant reçu en adjuvant des traitements de radiation à l'intérieur d'une période de six mois après une PR à ceux traités six mois ou plus après leur PR suite à une récidive biochimique [52]. Au total, 431 patients ayant un cancer de la prostate localisé

traités par PR entre 1996 et 2006 à l'Institut scientifique San Raffaele de Milan ont été inclus. Des taux plus élevés de complications urinaires aigües de grade 2 et 3 ont été observés chez les patients du groupe RT adjuvante comparativement à ceux du groupe RT de rattrapage [52]. Davantage de complications urinaires tardives de grade 2 étaient observées suite à la RT adjuvante dans l'étude de Jereczek-Fossa *et al*. [50, 52], tandis qu'un taux similaire était rapporté entre les groupes dans l'étude de Cozzarini *et al*. [50, 52]. Les résultats des deux études disponibles suggèrent des taux plus élevés de complications urinaires tardives de grade 3 chez les patients traités par RT adjuvante [52]. Dans l'étude de Jereczek-Fossa *et al.,* le risque de complications urinaires tardives de grade supérieur ou égal à 2 mesuré à deux ans était plus élevé pour les patients traités par RT adjuvante (HR ajusté pour l'âge, l'APS, l'hormonothérapie, la technique, la dose et la durée du traitement de radiation : 2,78; IC à 95 % : 1,15-6,67) [52]. Par ailleurs, peu de complications urinaires de grade 4 ont été observées dans ces études.

TABLEAU 14. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR LES COMPLICATIONS URINAIRES ET RECTALES ASSOCIÉES À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT})

Auteur, année [ref.] Centre	N analysés		grade 2 (%)		grade 3 (%)		grade 4 (%)	
	RT_{adj}	RT_{rat}	RT_{adj}	RT_{rat}	RT_{adj}	RT_{rat}	RT_{adj}	RT_{rat}
Complications urinaires aigües								
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	258	173	19	11	2	0	0,4	0
Complications urinaires tardives								
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	258	173	9	4	3	0,6	0,8	0
Cozzarini, 2012 [50] *San Raffaele Scientific Institute*	556	186	11	12	12	9	0,2	0,5
Complications rectales aigües								
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	258	173	17	15	1	1	0	0
Complications rectales tardives								
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	258	173	6	6	1	1	0,8	0,6

Une seule étude a porté sur les complications rectales [52]. Les résultats suggèrent peu de différences entre la RT adjuvante et la RT de rattrapage pour les complications aigües de grade 2 et pas de différence pour les complications aigües de grade 3 et 4. Le taux de complications rectales tardives était similaire dans les deux groupes, et ce, pour tous les grades de gravité de l'échelle CTCAE. Les résultats portant sur d'autres types de complications suite à des traitements de radiation après une PR sont présentés au Tableau 15. Dans l'étude menée par Hegarty *et al.,* l'information reliée aux problèmes gastro-intestinaux, d'incontinence urinaire ou de dysfonctionnement érectile a été extraite de registres SEER / *Medicare* à partir des codes de diagnostics et de procédures médicales [51]. Bien que le taux brut d'incontinence urinaire ait été plus élevé chez les patients traités par RT adjuvante que chez ceux ayant reçu de la RT de rattrapage, la mesure ajustée du risque ne suggérait pas de différence significative entre les modalités de radiations (HR ajusté[3] : 0,97; IC à 95 % : 0,75-1,26). Le risque ajusté de recours à un traitement suite à un problème d'incontinence urinaire ne suggérait pas non plus de différence entre la RT adjuvante et la RT de rattrapage (HR ajusté[2] : 0,87; IC à 95 % : 0,67-1,12).

La survenue de sténoses urétrales a été étudiée dans un centre hospitalier américain par Do *et al*. auprès de patients ayant un cancer de la prostate localisé diagnostiqué entre 1987 et 1996, traités par PR et ayant reçu de la radiothérapie adjuvante (n= 58) ou de rattrapage (n= 90) [48]. Des cas de sténoses urétrales ont été observés dans le groupe RT adjuvante, mais pas dans celui de rattrapage (Tableau 15). Toutefois, la définition de cas de sténose urétrale n'est pas précisée dans l'étude ni de quelle façon elles ont été évaluées. Dans l'étude de Cozzarini *et al.* [50], la fréquence de

[3] Ajusté pour : stade pT, grade, marge chirurgicale, âge, type de chirurgie, hormonothérapie, race, ethnicité, revenu, scolarité, année du diagnostic, région SEER, statut marital, densité de la population, comorbidités, antécédents de problèmes urinaires, érectiles et gastro-intestinaux.

sténoses urétrales nécessitant une dilatation était un peu plus élevée chez les patients traités par RT adjuvante (5 % en moyenne six ans après le traitement) que chez ceux traités par RT de rattrapage (3 % en moyenne 3,5 ans après le traitement).

Deux études ont porté sur le dysfonctionnement érectile après une PR suivie de traitements de radiations [48, 51]. Dans l'étude de Do *et al.*, le taux de répondants qui rapportaient un dysfonctionnement érectile, défini par la capacité à maintenir une érection, était identique (67 %) avant et 10 ans après des traitements de RT adjuvante [48] alors qu'une augmentation était observée dans le groupe de patients traités par RT de rattrapage (54 % à 70 %). Dans l'étude de Hegarty *et al.*, le taux de dysfonctionnement érectile, mesuré en densité d'incidence, était moins élevé chez les patients qui avaient reçu de la RT adjuvante [48, 51]. La différence de risque de dysfonctionnement érectile entre la RT adjuvante et de rattrapage n'était toutefois pas statistiquement significative (HR ajusté[2] : 1,14; IC à 95 % : 0,81-1,61). Il en était de même pour l'évaluation du risque d'avoir recours à un traitement pour ce type de problème (HR ajusté[2] : 1,82; IC à 95 % : 0,85-3,91).

Les données de l'étude de Hegarty *et al.* suggèrent que la RT adjuvante serait associée à un risque un peu plus faible de problèmes gastro-intestinaux (HR ajusté[2] : 0,70; IC à 95 % : 0,59-0,83) et de recours à une procédure médicale pour traiter ce type de problème (HR ajusté[2] : 0,80; IC à 95 % : 0,67-0,95) [48, 51].

TABLEAU 15. RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES PORTANT SUR L'INCONTINENCE URINAIRE, LES STÉNOSES URÉTRALES, LE DYSFONCTIONNEMENT ÉRECTILE ET LES PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX ASSOCIÉS À LA RT ADJUVANTE (RT_{ADJ}) COMPARATIVEMENT À LA RT DE RATTRAPAGE (RT_{RAT})

Auteur, année [ref.] Regsitre ou centre	N analysés		Suivi (ans)	DI (100 personnes-années) ou prévalence (%)	
	RT_{adj}	RT_{rat}		RT_{adj}	RT_{rat}
Incontinence urinaire					
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	908	724	12	11,3 (DI)	9,3 (DI)
Sténoses urétrales					
Do, 2002 [48] UCLA *Medical Center*	30	61	10	7	0
Cozzarini, 2012 [50] *San Raffaele Scientific Institute*	556	186	8	5	3
Dysfonctionnement érectile					
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	908	724	12	11,0 (DI)	13,0 (DI)
Do, 2002 [48] UCLA *Medical Center*	42	73[1]	10	67	70
Problèmes gastro-intestinaux					
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	908	724	NR	12,7 (DI)	13,0 (DI)

DI : densité d'incidence ajustée rapportée pour les codes de diagnostics identifiés dans les registres SEER / *Medicare*
[1] Valeurs manquantes au dernier suivi pour trois répondants.

5.2.3 Synthèse et limites des études sur la RT adjuvante et la RT de rattrapage

Aucun ECR sur l'efficacité ou l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage n'a été complété à ce jour. La recherche documentaire réalisée pour le présent rapport a permis d'identifier quatre études rétrospectives menées auprès de patients ayant un cancer de la prostate localisé sans envahissement ganglionnaire et qui ont porté sur différents indicateurs pour comparer l'efficacité de la RT adjuvante à la RT de rattrapage suite à une PR [46-48, 51].

En résumé, les résultats issus de trois de ces études suggèrent que, comparativement à l'administration d'un traitement de RT de rattrapage, la RT adjuvante n'est pas associée à un risque différent de décès de toutes causes confondues 10 ans après la PR [46, 47, 51], sauf si le traitement de rattrapage est réalisé alors que l'APS est supérieur à 1 ng/mL [46]. Une seule étude a porté sur la survie relative et suggérait un bénéfice pour la RT adjuvante [51].

De plus, le risque de métastase [47, 48] ne semblait pas différent pour les patients traités par RT adjuvante ou par RT de rattrapage. Toutefois, dans une étude, le risque de métastase ou de décès par cancer de la prostate était accru avec le traitement de rattrapage si celui-ci était administré alors que l'APS dépassait 1 ng/mL [46]. Enfin, une seule étude a porté sur la survie relative et suggérait un bénéfice pour la RT adjuvante [51].

Peu de résultats comparant l'innocuité de la RT adjuvante à la RT de rattrapage suite à une PR sont disponibles. De plus, ces résultats sont rarement ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels alors que plusieurs caractéristiques défavorables telles qu'un score de Gleason supérieur à 7, un stade pathologique de la tumeur plus avancé ou la présence de marges chirurgicales positives sont observées dans les groupes ayant reçu des traitements de RT adjuvante (Annexe 5). Ces caractéristiques défavorables, qui constituent des indications pour l'administration d'une RT adjuvante, sont également associées, à des degrés variables, à la progression du cancer. Néanmoins, les résultats d'une étude suggèrent que plus de patients traités par RT adjuvante rapportaient des complications urinaires aigües de grade 2 [52]. Les complications urinaires tardives de grade 2 [52] ou 3 [50, 52] seraient également un peu plus fréquentes avec la RT adjuvante qu'avec la RT de rattrapage. Par ailleurs, les complications de grade 4 sont peu fréquentes avec l'un ou l'autre des types de traitements de radiations. Les résultats concernant les sténoses urétrales et le dysfonctionnement érectile ne permettent pas pour le moment d'établir s'il y a une réelle différence entre la RT adjuvante et la RT de rattrapage [48, 50, 51].

Ces observations relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la RT adjuvante et de la RT de rattrapage doivent être interprétées en fonction des limites inhérentes aux études disponibles. Tout d'abord, peu d'études ont porté sur l'efficacité comparative de ces traitements de radiations suite à une PR et les devis utilisés, soit des études rétrospectives, comportent plusieurs limites et biais potentiels. De plus, le suivi médian, qui dans toutes les études était inférieur à 10 ans, constitue une limite à l'évaluation du risque de décès. Notons également que le recrutement des sujets dans ces études a débuté avant la généralisation de l'utilisation de l'APS dans la majorité des études retenues [46-48, 52]. Cette période d'observation pourrait avoir mené à la sélection de patients ayant des tumeurs à un stade plus avancé que pour les patients actuellement traités pour un cancer de la prostate. Les traitements de RT ont également grandement évolué durant la période couverte par les études alors que l'usage de la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) a été rapporté dans une seule étude, et ce, uniquement pour la dernière année de recrutement des patients [47]. Il est difficile par conséquent de déterminer si les résultats observés entre la RT adjuvante et de rattrapage pourraient être influencés par le recours à des techniques modernes pour délivrer la dose de radiation. Un autre élément à clarifier dans ces études concerne la fenêtre de temps après une PR pour considérer qu'il s'agit d'un traitement adjuvant ou de rattrapage. Dans la moitié des études recensées, la RT administrée dans les six mois suivant la PR était définie comme un traitement adjuvant [46, 50, 52]. Dans la pratique clinique, tous les traitements de RT qui sont initiés à l'intérieur d'une période de six mois suivant la PR en raison d'une progression biochimique sont considérés comme des traitements de rattrapage.

Quelques différences entre les études originales doivent également être mentionnées. Par exemple, les doses médianes de radiations qui ont été administrées au lit prostatique, tant pour les traitements adjuvants que de rattrapage, variaient de 64,8 à 70,2 Gy selon les études. De plus, le niveau de l'APS au moment d'initier le traitement de rattrapage était également hétérogène et particulièrement élevé dans une étude, soit celle de Do *et al*. (moyenne de 2,8 ng/mL) [48]. L'hétérogénéité des études disponibles a également pu influencer certains résultats notamment ceux relatifs à l'innocuité. En effet, puisque les analyses réalisées ne permettaient pas de contrôler pour les différents facteurs potentiellement associés au développement des complications, il est difficile de déterminer si les effets observés sont complètement liés aux traitements de radiations.

Enfin, il convient de se questionner sur le choix de la population à cibler pour établir la pertinence d'administrer une RT adjuvante en présence de caractéristiques cliniques défavorables après une PR. La restriction des analyses uniquement aux patients qui ont reçu une RT de rattrapage constitue un choix méthodologique discutable. En effet, ces patients ne représentent pas toute la population ayant des caractéristiques défavorables après une PR, mais plutôt un sous-groupe de patients qui ont développé une récidive.

5.3 Études en cours

La recherche de protocoles publiés a permis d'identifier trois ECR en cours de réalisation (Annexe 3). L'essai RAVES, pour *Radiotherapy - Adjuvant Versus Early Salvage*, est conduit auprès de patients ayant un cancer de la prostate localisé et au moins un des critères suivants : une ou des marges chirurgicales positives, une extension extracapsulaire ou une

invasion des vésicules séminales (NCT00860652). Il vise à démontrer la non-infériorité de l'observation combinée à l'administration rapide d'un traitement de RT de rattrapage, c'est-à-dire dès la constatation d'une première mesure d'APS égale ou supérieure à 0,2 ng/mL, comparativement à la RT adjuvante [53]. L'indicateur primaire utilisé est la récurrence biochimique à cinq ans. Les indicateurs secondaires sont les atteintes à la qualité de vie, la toxicité, la survie globale et relative, le temps pour l'observation d'une récidive locale, d'un échec biochimique ou pour le recours à l'hormonothérapie. Le recrutement est en cours dans 32 centres en Australie et en Nouvelle-Zélande. L'objectif est de recruter 470 participants. Au 31 octobre 2013, 258 personnes auraient déjà été randomisées dans un des deux groupes. Il est prévu que le recrutement soit complété en 2018.

Un second ECR comparant la RT de rattrapage à l'observation est mené en France par le Programme d'Actions Concertées du Groupe d'Étude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) (NCT00667069). Les critères d'éligibilité pour participer à cette étude sont d'avoir un cancer de la prostate localisé avec envahissement ganglionnaire ou une invasion des vésicules séminales, sans atteinte ganglionnaire pelvienne ou sans lymphadénectomie, un APS inférieur à 1 ng/mL un mois après la PR ou un score de Gleason inférieur à 8 sans invasion des vésicules séminales. Les participants seront traités par RT adjuvante ou de rattrapage en cas de progression biochimique (APS > 0,2 ng/mL) et les deux groupes à l'étude devront recevoir également une hormonothérapie. Les indicateurs retenus sont la survie globale, la survie sans métastase, la toxicité aigüe et chronique, la qualité de vie et les limitations fonctionnelles. L'objectif est de recruter 718 participants et l'étude doit être complétée en 2022.

Le troisième ECR en cours est l'étude multicentrique RADICALS, pour *Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination with Local Surgery* (NCT00541047 et ISRCTN40814031). Un volet de cette étude vise à évaluer l'effet d'administrer une RT adjuvante ou une RT de rattrapage en cas de progression biochimique (APS ≥ 0,2 ng/mL) à l'intérieur d'une période de quatre mois après une PR pour un cancer de la prostate non métastatique. Le recrutement de cette étude est réalisé dans 58 centres au Royaume-Uni, au Canada, en Irlande et au Danemark. À la fin juillet 2015, 1071 patients avaient été recrutés, c'est-à-dire environ la moitié du nombre visé. Les indicateurs retenus sont la mortalité par cancer de la prostate, la survie sans récidive ou progression biochimique, la survie globale, le recours à l'hormonothérapie, la toxicité et les effets indésirables rapportés par les patients. Le recrutement devrait être complété en 2016.

6. DISCUSSION

La présence de facteurs pronostiques défavorables après une PR pour un cancer de la prostate localisé amène le patient et son équipe traitante à envisager d'autres options thérapeutiques pour freiner ou ralentir la progression de la tumeur. Parmi ces options, on retrouve la RT qui peut être administrée immédiatement, du moins dès la récupération de la fonction urinaire après la chirurgie, ou encore différée dans le temps. Dans ce dernier cas, l'évolution clinique de la maladie est observée et le traitement de radiation est envisagé au moment de l'apparition de signes de progression biochimique de la tumeur. L'ajout de traitements de RT à la chirurgie n'est pas sans risque pour le patient en raison des effets indésirables qui peuvent être associés à la radiation. Il importe alors de balancer les risques et les bénéfices de tels traitements dans le meilleur intérêt du patient, de tenir compte de ses préférences et de le soutenir dans sa prise de décision. Le présent rapport visait à analyser l'ensemble des preuves disponibles sur l'efficacité et l'innocuité de la RT adjuvante pour le traitement des cancers de la prostate localisés suite à une PR. L'analyse et l'interprétation des informations issues de la recherche documentaire de même que les échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire ont conduit aux constats suivants.

1. Les données actuellement disponibles ne supportent pas l'administration systématique d'une RT adjuvante après une PR pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé avec des caractéristiques pathologiques défavorables.

La décision d'administrer un traitement de RT adjuvante chez les patients ayant subi une PR pour un cancer de la prostate localisé repose généralement sur la présence de certaines caractéristiques pathologiques défavorables telles qu'une extension extracapsulaire, l'invasion des vésicules séminales ou des marges chirurgicales positives. Toutefois, la qualité des preuves disponibles ne permet pas d'établir si la RT adjuvante représente un avantage pour l'ensemble des patients à risque de progression en raison de l'incertitude qui demeure quant à l'efficacité et à l'innocuité de cette modalité comparativement à l'option de retarder l'administration d'un traitement de rattrapage pour les cas de progression biochimique. L'analyse des données issues des recommandations des guides de pratique clinique, des études randomisées et des études observationnelles ne permet pas de dégager une approche clinique commune quant aux facteurs de risque à cibler chez les patients suite à une PR pour un cancer de la prostate localisé afin de guider la décision d'administrer un traitement de RT adjuvante. En effet, il ne se dégage pas de consensus clair des recommandations émises par les différents organismes quant aux indications pour l'administration de RT adjuvante suite à une PR pour un cancer de la prostate localisé. Certains considèrent, en se basant uniquement sur les résultats des ECR, que ce traitement ne devrait pas être offert à l'extérieur du cadre d'un essai clinique [15] alors que pour d'autres, la RT adjuvante constitue une option en présence de certaines caractéristiques pathologiques défavorables [8, 10, 14, 16, 17, 20, 21].

Les études qui ont été réalisées jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer si l'administration d'un traitement de RT adjuvante améliore les taux de survie globale et relative des patients ayant un cancer de la prostate et traités par PR. Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité et l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation à partir des résultats issus des trois ECR, soit les études EORTC, SWOG et ARO. Les résultats de ces études concernant la survie globale, la survie sans métastase à 10 ans et le recours à l'hormonothérapie ne sont pas concluants [26, 28, 31]. L'étude SWOG suggère cependant un bénéfice de la RT adjuvante comparativement à l'observation en ce qui a trait à la survie globale et à l'incidence des métastases à 10 ans [28]. La valeur seuil de l'APS (> 0,4 ng/mL) utilisée dans cette étude pour administrer une RT de rattrapage pourrait cependant avoir mené à une sous-estimation de l'efficacité associée à ce traitement dans le groupe sous observation. Par ailleurs, comme une proportion de patients sous observation, autour du tiers dans les deux ECR pour lesquels cette information était disponible [26, 28], ont reçu des traitements de RT de rattrapage considérés sous-optimaux dans la pratique actuelle, l'efficacité de cette option thérapeutique pourrait aussi avoir été sous-estimée. Enfin, ces trois ECR ont été menés auprès de populations composées majoritairement de patients sans invasion des ganglions lymphatiques, limitant ainsi la portée de ces résultats à ce type de clientèle.

Les résultats des études observationnelles ne suggèrent pas de différence significative entre les taux de survie globale 10 ans après une PR combinée à une RT adjuvante comparativement à l'observation. Il en est de même pour les résultats sur le taux de survie relative associé à la RT adjuvante. Les études dans lesquelles une proportion élevée de patients avaient une atteinte ganglionnaire et qui étaient sous hormonothérapie adjuvante semblent indiquer un effet favorable de la RT adjuvante comparativement à l'observation [32, 41]. Ces études comportent toutefois certaines limites liées au devis utilisé, aux chevauchements entre les populations et au recrutement qui a été réalisé, comme pour les ECR,

en grande partie avant la généralisation du recours à l'APS. Les patients qui ont été inclus dans les études avant la généralisation du dosage de l'APS avaient probablement davantage de caractéristiques défavorables au plan du pronostic et ainsi un risque plus élevé de progression. Il s'agit d'un élément contrastant avec les patients actuellement traités pour un cancer de la prostate qui sont largement dépistés et traités à des stades plus précoces de la maladie. De plus, les techniques qui ont été utilisées dans les études divergent des modalités de radiothérapie contemporaines qui ont évolué au cours des années. Ces limites méthodologiques peuvent avoir influencé les résultats observés et avoir entraîné une sous-estimation de l'efficacité de la RT adjuvante.

Un des arguments soulevés en faveur de l'option d'observer plutôt que d'administrer la RT adjuvante et d'avoir recours à la RT de rattrapage lors de la constatation d'une progression biochimique s'appuie sur le principe de minimiser l'exposition des patients à la radiation et aux risques qui y sont associés. L'approche de rattrapage pourrait ainsi éviter d'exposer inutilement à la radiation des patients qui ne connaîtront peut-être pas de récidive de leur cancer, et ce, malgré la présence de certains critères pathologiques défavorables (extension extracapsulaire, invasion des vésicules séminales ou marges chirurgicales positives) [9]. Il semble également plausible qu'un traitement de RT administré après une chirurgie de la prostate ait le potentiel d'accentuer les effets délétères de la PR sur les fonctions urinaire et sexuelle. Toutefois, les données sur l'innocuité recensées dans le présent rapport ne permettent pas d'établir avec certitude à quels risques supplémentaires sont exposés les patients traités par RT adjuvante et par RT de rattrapage. Peu d'études ont été réalisées sur l'innocuité des traitements de radiothérapie après une PR et elles comportent des limites méthodologiques importantes, notamment en ce qui concerne le contrôle des variables associées à la survenue des complications et des effets indésirables. Néanmoins, quelques études suggèrent par exemple que la RT adjuvante après une PR est associée à une fréquence plus élevée d'incontinence urinaire [23, 27, 44, 45], de sténoses urétrales [28] ou de complications urinaires tardives de grade 2 [26, 31]. La prévalence des sténoses urétrales et des complications urinaires reste cependant peu élevée. En somme, la balance entre les risques encourus et les bénéfices attendus est difficile à déterminer en raison des incertitudes tant en ce qui a trait à l'innocuité qu'à l'efficacité de la RT adjuvante.

Trois ECR sont actuellement en cours et visent à déterminer si l'observation combinée à l'administration d'un traitement de RT de rattrapage initié le plus rapidement possible lors de la constatation d'une progression biochimique après une PR est associée à un aussi bon pronostic tout en limitant les effets indésirables associés à la radiation chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé. Ces études devraient permettre de fournir des informations pertinentes sur l'efficacité et l'innocuité de ces deux approches, bien que les résultats ne soient pas disponibles à court terme.

2. Il est difficile de cibler les patients qui pourraient bénéficier d'une RT adjuvante et de déterminer quels critères devraient guider l'administration d'une RT de rattrapage.

Selon une analyse de différentes cohortes de patients ayant un cancer de la prostate aux États-Unis, une progression biochimique serait observée chez 15 à 33 % des patients traités par PR, et ce, de deux à quatre ans après l'intervention [6]. On estime également dans ces études que la proportion des patients qui sont décédés du cancer de la prostate sur une période de cinq à 20 ans à la suite de leur PR s'élèverait de 1 à 18 % [6]. Dans les études recensées dans le présent rapport, la survie relative à 10 ans après une PR variait également considérablement, soit de 70 à 98 % chez les patients qui avaient une invasion des vésicules séminales, une extension extracapsulaire, des marges chirurgicales positives ou un envahissement des ganglions. Cette hétérogénéité complexifie l'identification des patients qui verront leur tumeur progresser et ceux pour qui la survie pourrait en être affectée. En conséquence, il n'existe pas à ce jour de protocole uniforme pour guider la décision d'administrer de la radiothérapie tant pour les traitements adjuvants que pour les traitements de rattrapage. Diverses méthodes sont utilisées pour évaluer le risque d'évolution d'un cancer de la prostate localisé. Différents nomogrammes ont par exemple été développés pour estimer le risque de métastase ou la survie après un cancer de la prostate localisé mais la valeur prédictive de ces outils est variable [54, 55]. De plus, bien que ces outils permettent d'estimer la probabilité de progression après un premier traitement pour un cancer de la prostate, ils ne permettent pas de distinguer clairement quels patients auront besoin d'un traitement de radiothérapie [55].

Le taux d'APS sanguin est le marqueur tumoral le plus largement répandu pour le suivi après un traitement du cancer de la prostate. Plusieurs définitions basées sur le résultat de l'APS sont proposées, incluant différents seuils ou combinant une notion de temps, comme le temps de doublement de l'APS. Toutefois, l'incertitude demeure quant à la capacité de prédire la progression du cancer de la prostate à partir de ces différentes définitions de récurrence biochimique ou d'autres critères. Par exemple, deux élévations successives de l'APS seraient bien corrélées avec la récurrence biochimique alors

que le temps de doublement de l'APS et le score de Gleason seraient de meilleurs prédicteurs du développement de métastases et de la mortalité par cancer de la prostate [6].

La littérature scientifique indique que le risque de progression du cancer de la prostate après une PR est influencé par plusieurs facteurs. Par exemple, un score de Gleason supérieur à 7 [32, 42, 56], ou spécifiquement de 4 + 3 [57], l'invasion des vésicules séminales [36, 57] ou le stade pathologique de la tumeur [42, 57, 58] ont été associés à un risque accru de mortalité par cancer de la prostate dans plusieurs études. La présence d'une ou de plusieurs marges chirurgicales positives est également ciblée parmi les déterminants associés à la survie [36]. Cependant, l'analyse de certaines séries de cas suggère que les marges chirurgicales pourraient être associées à la récurrence biochimique ou locale de la tumeur, mais pas à la mortalité par cancer de la prostate [59, 60]. Dans les études incluses dans le présent rapport et dans lesquelles des sous-analyses ont été réalisées, un score de Gleason pathologique supérieur à 7 était le facteur qui augmentait le plus le risque de mortalité par cancer de la prostate. La présence de ganglions lymphatiques positifs, le nombre de ganglions atteints, l'invasion des vésicules séminales ou le stade pathologique de la tumeur étaient également associés à la mortalité par cancer de la prostate [36, 42, 58]. Néanmoins, le poids spécifique de chacun de ces facteurs pris individuellement de même que les interactions possibles entre eux ne sont pas encore clairement établis.

Bien qu'il soit difficile de cibler précisément les patients qui pourraient bénéficier d'une RT adjuvante, les résultats de certaines études évaluées suggèrent que la présence chez les patients de plus d'une caractéristique pathologique défavorable [36], en lien avec un risque d'évolution plus élevé, pourrait constituer un groupe à cibler pour la RT adjuvante. Un effet bénéfique de la RT adjuvante sur la survie a également été rapporté pour les patients ayant un cancer de la prostate localisé traités par PR et chez qui un envahissement ganglionnaire était constaté. Toutefois, le niveau de preuve à l'appui de ce constat est faible. Ainsi, les données issues de deux centres suggèrent que la RT adjuvante, combinée à une hormonothérapie, améliore les taux de survie globale et relative à huit [36] ou à 10 ans [34, 36, 41, 43] pour les patients ayant un cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire. Ces résultats issus des deux mêmes centres spécialisés n'ont pas été observés dans les études utilisant la base de données multicentriques SEER / *Medicare* [37, 38]. La contribution spécifique de la RT est difficile à déterminer puisqu'elle était combinée dans ces études à une hormonothérapie, tel que préconisé par plusieurs organismes pour ces patients [9, 13, 19, 20]. Dans les études utilisant les registres SEER, les informations relatives à l'administration de l'hormonothérapie ne sont pas spécifiées. Par ailleurs, les patients ayant un cancer de la prostate localisé avec envahissement ganglionnaire ne constituent pas un groupe totalement homogène et la présence de ganglions positifs ne se traduit pas par un risque uniforme de progression de la tumeur pour tous les patients [36]. Les sous-analyses d'une étude suggèrent par exemple que le bénéfice de la RT adjuvante pour les patients ayant une tumeur s'étant propagée aux ganglions s'observe pour les risques intermédiaire et élevé d'évolution seulement [36].

La décision de ne pas administrer de RT adjuvante et de plutôt suivre les patients traités par PR pour procéder à un traitement de rattrapage en cas de récurrence biochimique est complexe. La RT de rattrapage est généralement suggérée en cas de récurrence biochimique par les différents organismes qui ont produit des guides de pratique, mais le moment le plus adéquat pour procéder à son administration, estimé à partir de la valeur de l'APS, varie d'un guide à l'autre. En raison de l'évolution variable de la maladie, une difficulté majeure est d'identifier quels patients ayant une récurrence biochimique verront leur tumeur progresser vers une récidive locale ou systémique. Si le moment précis pour l'administration d'un traitement de radiothérapie n'est pas clairement déterminé, plusieurs organismes recommandent que le traitement de rattrapage soit administré le plus rapidement possible [8, 21] ou du moins idéalement lorsque le niveau d'APS est inférieur à 0,4 ng/mL [13, 14] ou 0,5 ng/mL [12, 18, 20].

Dans ce contexte d'incertitude sur la population à cibler et le meilleur moment pour débuter les traitements de radiation lors de la progression du cancer de la prostate après une PR, il serait souhaitable de soutenir les structures permettant la réalisation de recherches cliniques sur ces traitements au CHU de Québec - Université Laval. Les cliniciens impliqués devraient de même informer les patients pour les inviter à participer aux études en cours au CHU de Québec - Université Laval portant sur le traitement du cancer de la prostate localisé afin de faire avancer les connaissances sur l'efficacité et l'innocuité de la RT adjuvante et la RT de rattrapage.

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant que :

- Les données probantes ne supportent pas l'administration systématique d'une RT adjuvante aux patients ayant un cancer de la prostate localisé traités par PR chez qui on observe une invasion des vésicules séminales, une extension extracapsulaire ou la présence d'une ou de plusieurs marges chirurgicales positives;

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer quelles caractéristiques pathologiques défavorables devraient être utilisées pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une RT adjuvante ni quels critères devraient guider l'administration d'une RT de rattrapage;

- Les résultats des trois essais cliniques randomisés indiquent que la RT adjuvante est associée à une réduction d'environ 50 % du risque de progression biochimique alors que les résultats sur la progression métastatique et les indicateurs de survie sont moins concluants;

- Les démarches pour l'amélioration du processus de prise de décision au CHU de Québec - Université Laval dans le cadre du choix d'une option thérapeutique par les patients ayant un cancer de la prostate ne devraient pas attendre les résultats à venir des trois essais cliniques randomisés en cours sur l'administration d'une RT adjuvante et de rattrapage en cas de progression biochimique;

- La progression de la maladie après le traitement d'un cancer de la prostate traité par PR est complexe et il est actuellement difficile d'identifier les patients qui verront leur tumeur progresser à la fois en terme de récurrence biochimique et d'indicateurs cliniques finaux comme la mortalité ou le développement de métastases;

- Il demeure de l'incertitude quant à l'efficacité et à l'innocuité associées à l'administration d'un traitement de RT adjuvante comparativement à la RT de rattrapage;

- Selon les directives de plusieurs des organismes ayant produit des guides de pratique clinique sur le cancer de la prostate, la RT adjuvante et la RT de rattrapage sont des options thérapeutiques à envisager après une prostatectomie radicale suivant différentes caractéristiques cliniques;

- Bien que le moment précis pour démarrer une RT de rattrapage ne soit pas clairement déterminé en cas de progression biochimique, la plupart des organismes recommandent de débuter ce traitement en fonction de différents seuils d'APS soit avant d'atteindre un niveau de 0,4 ng/mL ou 0,5 ng/mL;

Il est recommandé au Département de radio-oncologie et au Service d'urologie de développer un algorithme décisionnel commun afin de guider et d'harmoniser la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé traités par PR au CHU de Québec - Université Laval et pour lesquels un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage pourrait être envisagé.

- Tel que suggéré dans le rapport sur les options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés au CHU de Québec - Université Laval, la détermination des traitements envisageables pour chaque patient devrait reposer sur l'utilisation d'un algorithme commun [1]. Cet algorithme devrait inclure des critères pour proposer un traitement de RT adjuvante et de rattrapage après une PR.
- Ces critères devraient être établis de façon consensuelle par des cliniciens du Département de radio-oncologie et du Service d'urologie.

Recommandation 2

Considérant que :

- La décision d'avoir recours à une PR peut conduire, en présence de caractéristiques pathologiques défavorables, à l'administration d'un traitement de RT adjuvante ou, en cas de progression biochimique, à un traitement de RT de rattrapage;

- Certains organismes recommandent d'informer les patients, lors du choix de l'option thérapeutique, de la possibilité que la PR soit suivie d'un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage et, advenant l'administration de ces traitements, des bénéfices et des effets indésirables possibles associés à la radiation externe;

- Le CHU de Québec - Université Laval, en tant que centre de traitement suprarégional en uro-oncologie, et les cliniciens impliqués dans le traitement du cancer de la prostate ont la responsabilité d'informer les patients au sujet des bénéfices et des effets indésirables associés à chacune des options thérapeutiques possibles afin de soutenir une prise de décision éclairée.

Il est recommandé au CHU de Québec - Université Laval, dans le cadre de l'implantation d'un processus standardisé pour soutenir une prise de décision éclairée et partagée pour sa clientèle quant au choix des options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé, de fournir aux patients les informations disponibles quant à l'administration d'un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage.

- Au moment du choix de l'option thérapeutique initiale, les patients devraient être informés de la possibilité que la PR soit suivie d'un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage.

- Après la chirurgie, en présence de caractéristiques cliniques défavorables pouvant suggérer l'administration d'un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage, les patients devraient être informés des bénéfices et des effets indésirables potentiels qui peuvent survenir après un traitement utilisant la radiation externe.

8. CONCLUSION

Le présent rapport a porté sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration d'un traitement de RT adjuvante après une prostatectomie. Il s'inscrit dans une démarche plus large menée en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire et visant à optimiser la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé et la trajectoire de soins des patients référés au CHU de Québec - Université Laval pour ce type de cancer. Les données probantes actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer quel est le meilleur moment pour administrer un traitement de radiation après une prostatectomie ni d'identifier précisément quels patients pourraient bénéficier de ces traitements. Le développement d'une approche commune et interdisciplinaire combinant l'expertise en urologie et en radio-oncologie devrait permettre, en proposant des balises pour guider l'administration des traitements de radiothérapie adjuvante et de rattrapage, d'améliorer le processus de prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate localisé traités au CHU de Québec - Université Laval. Cette approche devrait proposer des balises pour guider les traitements de radiation après une PR mais aussi favoriser une prise de décision éclairée et partagée par le patient et le médecin traitant.

ANNEXES

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Mots-clés **Sites en anglais** : *radiotherapy adjuvant, salvage AND prostatectomy, prostate cancer* **Sites en français** : radiothérapie adjuvante, rattrapage ET prostatectomie, cancer de la prostate				
Sites Internet généraux visités				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	0
AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	6
ANSM	*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*	France	http://ansm.sante.fr/	0
AHTA	*Adelaïde Health Technology Assessment*	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	*Center for Evidence-based Medicine*	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
DETMIS-CHUM	Direction de l'ETMIS du Centre hospitalier de l'université de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/dgepps/etmis	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http://www.has-sante.fr/	1
HSAC	*Health Services Assessment Collaboration*	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	http://www.inesss.qc.ca/	1
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http://www.kce.fgov.be/	0
MSAC	*Medical Services Advisory Committee*	Australie	http://www.msac.gov.au/	0
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	10
	National Institute for Health and Clinical Excellence	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	1
NIHR HTA	*National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme*	Royaume-Uni	http://www.hta.ac.uk/	0
NZHTA	*New Zealand Health Technology Assessment*	Nouvelle-Zélande	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	0
OHTAC	*Ontario Health Technology Advisory Committee*	Canada (Ontario)	http://www.hqontario.ca/evidence	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http://www.who.int/fr/	0
SAGE	Search Standards and Guidelines Evidence	International	http://cancerview.ca/	17
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*	Écosse	http://www.sign.ac.uk/	0
TAU-MUHC	*Technology Assessment Unit-McGill University Health Center*	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0
UETMIS – CIUSSS de l'Estrie - CHUS	UETMIS du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
VORTAL	*HTAi vortal*	États-Unis	http://vortal.htai.org/?q=search_websites	3
Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				
ACRO	Association canadienne de radio-oncologie	Canada	http://www.caro-acro.ca/	0
	Association des urologues du Canada	Canada	http://www.uroinfo.ca/index_fr.html	0
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*	États-Unis	http://www.asco.org/	2
AUA	*American Urological Association*	États-Unis	http://www.auanet.org/	2
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	États-Unis	http://astro.org/	1
AROQ	Association canadienne des radio-oncologues du Québec	Canada (Québec)	http://www.aroq.ca//	0
BCCA	*British Columbia Cancer Agency*	Canada (Colombie Britannique)	http://www.bccancer.bc.ca/	0
BAUS	*British Association of Urological Surgeons*	Royaume-Uni	http://www.baus.org.uk/	1
CCO	*Cancer Care Ontario*	Canada (Ontario)	https://www.cancercare.on.ca/	2
EAU	*European Association of Urology*	Europe	http://www.uroweb.org/	1
ESMO	*European Society for Medical Oncology*	Europe	http://www.esmo.org/	1
ESTRO	*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*	Belgique	http://estro.org/	0
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	France	http://www.unicancer.fr/	0
INC	Institut National du Cancer	France	http://www.e-cancer.fr/	2
NCI	*National Cancer Institute*	États-Unis	http://www.cancer.gov/	0
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*	États-Unis	http://www.nccn.org/index.asp	1
RTOG	*Radiation Therapy Oncolgy Group*	États-Unis	http://www.rtog.org/	0
SIU	Société Internationale d'Urologie	International	http://www.siu-urology.org/	0
			NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS	52

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

PubMed

#1 “prostatectomy” OR “prostate surgery” [Title/Abstract] OR prostatectomy [MeSH Terms]

#2 "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Salvage Therapy"[Mesh]

#3 (adjuvant [Title/Abstract] OR postoperative [Title/Abstract] OR ART [Title/Abstract] OR salvage OR late OR early [Title/Abstract]) AND (radiotherapy OR “radiation therapy” OR EBRT OR IMRT [Title/Abstract])

#4 #1 AND (#2 OR #3)

#5 #4 AND systematic reviews OR Practice guideline OR Guideline

#6 #4 and (control* OR prospectiv* OR retrospective* OR volunteer*[Text Word]) OR ("Comparative Study"[Publication Type] OR "Evaluation Studies"[Publication Type]) OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh]

#7 #5 OR #6, depuis 2002

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

Embase

#1 'prostatectomy'/exp OR 'prostate surgery':ti OR 'prostate surgery':ab

#2 'cancer adjuvant therapy'/mj OR 'salvage therapy'/mj

#3 (adjuvant:ti OR postoperative:ti OR art:ti OR salvage:ti OR late:ti OR early:ti OR adjuvant:ab OR postoperative:ab OR art:ab OR salvage:ab OR late:ab OR early:ab) AND (radiotherapy:ti OR 'radiation therapy':ti OR ebrt:ti OR imrt:ti OR radiotherapy:ab OR 'radiation therapy':ab OR ebrt:ab OR imrt:ab)

#4 #1 AND (#2 OR #3)

#5 #4 AND 'systematic review' /it OR 'practice guidelines' /it

#6 #4 AND 'comparative study'/exp OR 'evaluation studies'/exp OR 'follow up studies'/exp OR 'prospective studies'/exp OR 'retrospective studies'/exp OR control* OR prospectiv* OR volunteer*

#7 #5 OR #6, depuis 2002

#8 #7 NOT 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Prostatectomy] explode all trees OR “prostate surgery”

#2 MeSH descriptor: [Radiotherapy, adjuvant] explode all trees

#3 (adjuvant OR postoperative ART OR salvage OR late OR early) AND (radiotherapy OR “radiation therapy” OR EBRT OR IMRT)

#4 #1 AND (#2 OR #3), depuis 2002, + filtre Cochrane reviews, other reviews, Technology Assessments

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

CRD

#1 MeSH DESCRIPTOR prostatectomy IN DARE, HTA

#2 (prostatectomy) OR (prostate surgery) IN DARE, HTA

#3 MeSH DESCRIPTOR Radiotherapy, Adjuvant IN DARE, HTA

#4 (adjuvant OR postoperative OR ART OR salvage OR late OR early) IN DARE, HTA

#5 (radiotherapy OR radiation therapy OR EBRT OR IMRT) IN DARE, HTA

#6 #1 OR #2

#7 #4 AND #5

#8 #7 OR #3

#9 #7 AND #8, FROM 2002 TO 2014

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Études de synthèse **Mots-clés :** *adjuvant radiotherapy OR salvage radiotherapy AND prostate*			
PROSPERO		www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/	0
Cochrane	*The Cochrane Library*	www.thecochranelibrary.com	0
ECR **Mots-clés :** *adjuvant radiotherapy OR salvage radiotherapy AND prostate*			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	NCT00860652 NCT00541047* NCT00667069
	Current Controlled Trials Ltd.	http:///www.controlled-trials.com	ISRCTN40814031
		NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS	3

Dernière recherche effectuée le 6 juillet 2015

* Correspond à la même étude que celle enregistrée au *Current Controlled Trial Ltd*. (ISRCTN40814031)

ANNEXE 4. ÉTUDES EXCLUES SELON LA RAISON D'EXCLUSION

Études de synthèse et guides de pratique clinique

Ne répondant pas aux critères d'éligibilité

Chade, D.C., J. Eastham, et al., 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): p. 961-71.

Chen C, Lin T, Zhou Y, Li D, Xu K, Li Z, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9(8): e104918.

King, C.R., Adjuvant versus salvage radiotherapy after prostatectomy: the apple versus the orange. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82(3): p. 1045-6.

Mishra, M.V., C.E. Champ, et al., Postprostatectomy radiation therapy: An evidence-based review. Future Oncology, 2011. 7(12): p. 1429-1440.

Nilsson, S., B.J. Norlen, and A. Widmark, A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol, 2004. 43(4): p. 316-81.

Qualité insatisfaisante

Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? Eur Urol. 2008; 54(3): 528-42.

Lennernas B, Edgren M, Haggman M, Norlen BJ, Nilsson S. Postoperative radiotherapy after prostatectomy--a review. Scand J Urol Nephrol. 2003; 37(1): 10-5.

Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72(4): 972-9.

Autres motifs (résultats plus récents présentés dans une revue systématique ou un guide de pratique)

Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2008; 88(1): 1-9.

Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. Prog Urol. 2010; 20 Suppl 4: S217-51.

Études originales

Ne répondant pas aux critères d'éligibilité

Akduman, B. and E.D. Crawford, The management of high risk prostate cancer. J Urol, 2003. 169(6): p. 1993-8.

Boorjian, S.A., R.J. Karnes, et al., Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol, 2009. 182(6): p. 2708-14.

Borg, M., P. Sutherland, et al., Outcome of post-prostatectomy radiotherapy in one institution. Australas Radiol, 2006. 50(5): p. 475-80.

Bottke, D., D. Bartkowiak, et al., Radiotherapy after radical prostatectomy: immediate or early delayed? Strahlenther Onkol, 2012. 188(12): p. 1096-101.

Caraffini, B., A. De Stefani, et al., Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma: the experience of the Brescia Radium Institute. Radiol Med, 2006. 111(5): p. 741-7.

Castelli, T., G.I. Russo, et al., Tailored treatment including radical prostatectomy and radiation therapy + androgen deprivation therapy versus exclusive radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients: results from a prospective study. Int Braz J Urol, 2014. 40(3): p. 322-9.

Choueiri, T.K., M.H. Chen, et al., Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. Cancer, 2010. 116(8): p. 1887-92.

Cotter, S.E., M.H. Chen, et al., Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. Cancer, 2011. 117(17): p. 3925-32.

Crehange G, Izaguirre A, Weinberg V, Hsu CC, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Long-term Outcomes Following Radiation Therapy For Prostate Cancer Patients With Lymph Node Metastases at Diagnosis Treated With and Without Surgery. Am J Clin Oncol. 2014.

D'Amico, A.V., M.H. Chen, et al., Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer and the risk of death. BJU Int, 2010. 106(11): p. 1618-22.

Detti, B., S. Scoccianti, et al., Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: outcome analysis of 307 patients with prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. 139(1): p. 147-57.

Fontaine, E., S. Ben Mouelli, et al., Urinary continence after salvage radiation therapy following radical prostatectomy, assessed by a self-administered questionnaire: a prospective study. BJU Int, 2004. 94(4): p. 521-3.

Fryczkowski, M., P. Bryniarski, et al., The impact of adjuvant therapy in patients with biochemical recurrence on prostate cancer progression and mortality five years after radical prostatectomy. Cent European J Urol, 2011. 64(4): p. 218-22

Jani, A.B. and J. Kao, Postprostatectomy adjuvant versus salvage radiotherapy: a complication-adjusted number-needed-to-treat analysis. Cancer, 2005. 103(9): p. 1833-42.

Kowalczyk KJ, Gu X, Nguyen PL, Lipsitz SR, Trinh QD, Lynch JH, et al. Optimal timing of early versus delayed adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urologic O.ncology: Seminars and Original Investigations. 2014; 32(3): 303-8.

Lin, D.W., 1. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs. observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC, Brady Urological Institute, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2008. 26(6): p. 682-683.

Namiki, S., S. Saito, et al., Impact of salvage therapy for biochemical recurrence on health-related quality of life following radical prostatectomy. Int J Urol, 2007. 14(3): p. 186-91.

Ohri, N., A.P. Dicker, et al., 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): p. 837-44.

Ost, P., B. De Troyer, et al., A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80(5): p. 1316-22.

Pacholke, H.D., Z. Wajsman, et al., Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: impact on freedom from biochemical relapse and survival. Urology, 2004. 64(5): p. 982-6.

Penson, D.F., 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.

Penson DF. 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. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2008; 26(5): 567-8.

Petroski, R.A., W.B. Warlick, et al., External beam radiation therapy after radical prostatectomy: efficacy and impact on urinary continence. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. 7(2): p. 170-7.

Porter, C.R., U. Capitanio, et al., Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy shows no ability to improve rates of overall and cancer-specific survival in a matched case-control study. BJU International, 2009. 103(5): p. 597-602.

Sautter-Bihl, M.L., F. Sedlmayer, and T. Wiegel, Postoperative radiotherapy for advanced prostate cancer: improved local control translates into increased survival. Strahlenther Onkol, 2009. 185(8): p. 485-7.

Sowerby RJ, Gani J, Yim H, Radomski SB, Catton C. Long-term complications in men who have early or late radiotherapy after radical prostatectomy. Can Urol Assoc J. 2014; 8(7-8): 253-8.

Stephenson, A.J., M. Bolla, et al., Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 61(3): p. 443-51.

Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. J Urol. 2008; 180(6): 2453-7

Tramacere, F., E.A. Gianicolo, et al., High-dose 3D-CRT in the radical and postoperative setting for prostate cancer. Analysis of survival and late rectal and urinary toxicity. Tumori, 2012. 98(3): p. 337-43.

Trock, B.J., M. Han, et al., Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2008. 299(23): p. 2760-9.

Tsien, C., K.A. Griffith, et al., Long-term results of three-dimensional conformal adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Urology, 2003. 62(1): p. 93-8.

Wadasaki, K., Y. Kaneyasu, et al., Treatment results of adjuvant radiotherapy and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Clin Oncol, 2007. 12(1): p. 37-41.

Westover, K., M.H. Chen, et al., Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. BJU Int, 2012. 110(8): p. 1116-21.

Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Hinke A, Stockle M, et al. Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014.

Qualité insatisfaisante

Corbin KS, Kunnavakkam R, Eggener SE, Liauw SL. Intensity modulated radiation therapy after radical prostatectomy: Early results show no decline in urinary continence, gastrointestinal, or sexual quality of life. Pract Radiat Oncol. 2013; 3(2): 138-44.

Dillman RO, Hafer R, Cox C, McClure SE. Overall survival benefit from postoperative radiation therapy for organ-confined, margin-positive prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(3): 719-23.

Feng, M., A.L. Hanlon, et al., Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68(5): p. 1417-23.

Johnstone PAS, Assikis V, Goodman M, Ward KC, Riffenburgh RH, Master V. Lack of survival benefit of post-operative radiation therapy in prostate cancer patients with positive lymph nodes. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2007; 10(2): 185-8.

Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. BJU Int. 2006; 97(5): 985-91.

Lee HM, Solan MJ, Lupinacci P, Gomella LG, Valicenti RK. Long-term outcome of patients with prostate cancer and pathologic seminal vesicle invasion (pT3b): effect of adjuvant radiotherapy. Urology. 2004; 64(1): 84-9.

Autres motifs (résultats présentés dans une autre publication)

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

Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Jozsef G, Streeter OE, Jr., Skinner DG. Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53(3): 600-9.

ANNEXE 5. DESCRIPTION DES ÉTUDES ORIGINALES

A. Description des populations incluses dans les essais cliniques randomisés sur la radiothérapie adjuvante (RT adj.) comparativement à l'observation

Auteur, année [ref.] ECR	Groupe	N	Âge médian	% score de Gleason > 7	APS pré-PR (médiane, ng/mL)	% stade p T2 / T3 / T4	Années de la PR	Suivi médian (ans)	% EEC	% MC+	% IGL	% IVS pT3b
Bolla, 2012 [26] EORTC 37 centres	RT adj. Observation	502 503	65 65	NR	12,3 12,5	17 / 83 / 0 16 / 84 / 0	1992-2001	11 (tous)	75 79	62 63	0,4 0	26 25
Van Cangh, 1998 [23] Sous-groupe de l'étude EORTC	RT adj. Observation	48 52	64‡ 66‡	≥ 7 : 19 16	13,6‡ 15,3‡	13 / 88 / 0 10 / 90 / 0	1993-1996	NR	NR	56 50	21 21	NR
Thompson, 2009 [28] SWOG multicentrique	RT adj. Observation	214 211	64 65	9 16	≥ 10 : 53 % 48 %	0 / 100 / 0 0 / 100 / 0	1988-1997	13 13	67 68		0 0	10 11
Moinpour, 2008 [29] Sous-groupe de l'étude SWOG	RT adj. Observation	110 107	64 66	11 16	≥ 10 : 49 % 49 %	0 / 100 / 0 0 / 100 / 0	1988-1997	NR	72 60		0 0	8 11
Wiegel, 2014 [31] ARO 22 centres	RT adj. Observation	148 159	65 64	12 10	9,7 9,4	< pT3a : 1 / 94 / 3 ≥ pT3a :1 / 91 / 8	1997-2004	9 9	NR	68 61	1 2	16 17

EEC : extension extracapsulaire, MC+ : marges chirurgicales positives, IGL : invasion des ganglions lymphatiques, IVS : invasion des vésicules séminales, NR : non rapporté, ‡ : moyenne

B. Description des traitements réalisés dans les essais cliniques randomisés

Auteur, année [ref.] Etude	RT adjuvante				Sans RT adjuvante				
	Moment et APS à l'administration	Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) A. Lit prostatique B. Région pelvienne C. Ganglions lymphatiques	HT %		Échec biochimique	RT de rattrapage		HT (%)	
			néo.	adj.		Dose fractions	% patients	néo.	adj.
Bolla, 2012 [26] et VanCangh [23] EORTC	RT dans les 16 semaines suivant la PR, après récupération de la fonction urinaire	**A.** 50 Gy + surdosage de 10 Gy en fractions de 2 Gy	10	NR	Élévation de l'APS > 0,2 ng/mL trois fois à deux semaines d'intervalle ou récurrence clinique	70 Gy en fractions de 2 Gy	31*	10	NR
Thompson, 2009 [28] et Moinpour, 2008 [29] SWOG	Dans les 17 semaines suivant la PR	**A.** 60-64 Gy en fractions de 2 Gy	9[1]	NR	Élévation de l'APS > 0,4 ng/mL ou récurrence clinique	NR	33	8[2]	NR
Wiegel, 2014 [31] ARO	RT dans les 6 à 12 semaines après la PR	60 Gy en fractions de 2 Gy	11	NR	APS indétectable suivi de deux élévations détectables consécutives	NR	NR	12	NR

NR : non rapporté, néo. : néoadjuvante, adj. : adjuvante, * premier traitement de rattrapage

[1] Dans le sous-groupe utilisé pour les analyses dans Moinpour *et al.* ce pourcentage est de 19 %.

[2] Dans le sous-groupe utilisé dans Moinpour *et al.* ce pourcentage est de 21 %.

C. Description des populations incluses dans les études observationnelles sur la radiothérapie adjuvante (RT_{adj}) comparativement à l'observation

Auteur, année [ref.] Nombre de centre	Groupe	N	Âge médian	% score de Gleason > 7	APS préop. (médiane, ng/mL)	% stade p T2 / T3 / T4	Années de la PR	Suivi médian (ans)	% EEC	% MC+	% IGL	% IVS (pT3b)
Radiothérapie adjuvante comparativement à la prostatectomie sans radiothérapie adjuvante												
Abdollah, 2013 [32] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} Observation	531 518	66 66	33 18	10,4 7,9	11 / 78 / 11 41 / 55 / 4	1998-2008	NR	34 31	56 59	45 30	44 23
Abdollah, 2014 [36] *San Raffaele Scientific Institute*; *Rochester Mayo Clinic*	RT_{adj} Observation	386 721	65 66	50 33	14,0 14,1	22 (T2-T3a) / 66 (T3b) / 12 (T4) 37 (T2-T3a) / 59 (T3b) / 4 (T4)	1988-2010	7	NR	71 53	100 100	66 59
Anscher, 2006 [33] *Duke University Medical Center*	RT_{adj} Observation	46 113	61 64	20 20	NR	100 % T3-T4	1970-1983	15 10	50 54	78 52	9 3	46 39
Briganti, 2011 [34] *San Raffaele Scientific Institute, Rochester Mayo Clinic*	RT_{adj} Observation	117 247	65 67	37 32	20 19	3 / 88 / 9 2 / 93 / 5	1988-2003	7 9	NR	73 70	100 100	80 85
Choo, 2002 [35] *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center*	RT_{adj} Observation	73 52	62 64	30 12	9,1 9,3	22 / 75 / 3 33 / 65 / 2	1988-1998	4 5	NR	81 73	NR (96 et 97 % N0)	23 17
Cozzarini, 2004 [41] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} Observation	237 178	66 68	20 18	15 17	13 / 68 / 19 29 / 65 / 5	1986-1998	5 6	NR	65 42	23 56	37 41
Da Pozzo [43] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} Observation	129 121	65 68	36 30	16 15	4 / 75 / 21 13 / 77 / 10	1988-2002	8	NR	72 50	100 100	64 57
Gandaglia, 2014 [42] SEER / *Medicare*	RT_{adj} Observation	888 6728	69 69	57 34	NR	T3a : 39, T3b-4 : 61 T3a : 49, T3b-4 : 51	1995-2009	6 6	NR	NR	8 6	NR
Hofmann, 2003 [44] NR	RT_{adj} Observation	30 53	61‡ 65‡	17 6	NR	13 / 80 / 7 87 / 13 / 0	1998-1999	NR	NR	80 0	NR	40 0
Kaplan, 2013 [37] SEER / *Medicare*	RT_{adj} Observation	177 400	≥ 75 : 12 % 11 %	71 74	NR	14 / T3a : 29, T3b: 39 15 / T3a : 31, T3b: 39	1995-2007	NR	NR	NR	100 100	NR
Petrovich, 2003 [40] NR	RT_{adj} Observation	423 199	66 67	60 (≥ 7) 53 (≥ 7)	10,0 7,4	0 / 100 / 0 0 / 100 / 0	1976-1998	7 5	NR	NR	0 0	30 10
Rusthoven, 2014 [38] SEER	RT_{adj} Observation	332 1709	≥ 70 : 11 % 19 %	NR	NR	NR cT1/2 : 92 /T3-4 : 8 cT1/2 : 94 /T3-4 : 6	1985-2005	7	NR	NR	100 100	NR
Suardi, 2014 [45] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} Observation	153 208	65 64	31 9	8,0 6,2	14 / 86 / 0 54 / 46 / 0	2006-2011	NR	NR	39 30	0 0	43 10

EEC : extension extracapsulaire (selon la définition des auteurs), MC+ : marges chirurgicales positives, IGL : invasion des ganglions lymphatiques, IVS : invasion des vésicules séminales, NR : non rapporté, ‡ : moyenne

D. Description des traitements réalisés dans les études observationnelles sur l'efficacité et l'innocuité de la RT adjuvante comparativement à l'observation

Auteur, année [ref.] Centre	RT adjuvante				Observation				
	Moment et APS à l'administration	Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	HT %		Définition	RT de rattrapage		HT (%)	
			néo.	adj.		Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	% patients	néo	adj
Abdollah, 2013 [32] *San Raffaele Scientific Institute*	NR	**A.** 70,2 en fractions de 1,8 Gy (100 %) **C.** 50,4 en fractions de 1,8 Gy (26 %) **D.** 60-61 aux VS en fractions de 1,8 Gy (pour pT3b/T4a avant 2004 pour tous après)	0	29	NR	NR		0	54
Abdollah, 2014 [36] *San Raffaele Scientific Institute*; *Rochester Mayo Clinic*	RT initiée dans les 90 jours suivant la PR	**De 1988 à 2000 :** **A.** 66,6 en fractions de 1,8 Gy (100 %) **C.** 45 Gy (70 %) **De 2000 à 2010 :** **A.** 70,2 Gy (100 %) **C.** 50,4 Gy (85 %)	NR	100	RT 90 jours ou plus après la PR	NR	NR	NR	100
Anscher, 2006 [33] Duke *University Medical Center*	NR	**A.** surdosage de 10-15 Gy (100 %) **B.** 45-50 en fractions de 1,8-2 Gy (100 %)	17		NR	NR	NR	62	
Briganti, 2011 [34] *San Raffaele Scientific Institute, Rochester Mayo Clinic*	Dans les trois mois suivant la PR peu importe l'APS	**A.** surdosage 68,4 (85%) en fractions de 1,8 Gy **B.** 50,4 (85%) en fractions de 1,8 Gy **D :** 60 Gy (80 %)	NR	100	NR			NR	100
Choo, 2002 [35] *Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center*	APS > 2 ng /mL	**A.** 60-66 Gy en fractions de 2 Gy (60 Gy pour 90 %)	37	3	NR			33	0
Cozzarini, 2004 [41] *San Raffaele Scientific Institute*	Dans les 6 mois suivant la PR	**A.** 66,6 en fractions de 1,8 Gy (100 %) **B.** 45 Gy (16 %)	47	43	Si récidive locale (tumeur confirmée par biopsie au lit prostatique ou masse palpable avec APS > 2 ng /mL, dans les 23,9 mois suivant la PR)	**A.** 70,2 en fractions de 1,8 Gy (100%)		46	75
Da Pozzo, 2009 [43] *San Raffaele Scientific Institute*	NR	**A.** 66,6 Gy (100 %) **B.** 66,6 Gy à la région pelvienne (74 %)	NR	100	NR			NR	100
Gandaglia, 2014 [42] SEER / *Medicare*	Dans les 6 mois suivant la PR	NR	NR	55	Minimalement 6 mois après la chirurgie	NR		NR	29

Auteur, année [ref.] Centre	RT adjuvante				Observation				
	Moment et APS à l'administration	Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	HT %		Définition	RT de rattrapage		HT (%)	
			néo.	adj.		Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	% patients	néo	adj
Hofmann, 2003 [44] NR	6 à 26 semaines après la PR	**A.** 54 en fractions de 1,8-2 Gy (100 %) **C.** non irradiés	NR	NR	NR			NR	NR
Kaplan, 2013 [37] SEER / *Medicare*	Durant la première année suivant la PR	NR	NR	34	Pas de RT durant la première année après la PR	NR	NR	NR	34
Petrovich, 2003 [40] NR	6 à 12 semaines après la PR	**A.** 48 en fractions de 1,8 Gy (100 %) (pT3a : 45 en fractions de 1,8 Gy) (pT3b : 54 en fractions de 1,8 Gy)	0	0	NR	NR		0	0
Suardi, 2014 [45] *San Raffaele Scientific Institute*	1 à 6 mois après la PR	**A.** 70,2 en fractions de 1,8 Gy (100 %) **D.** 60-61 Gy (100 %)	0	0	NR	NR	0	0	0
Rusthoven, 2014 [38] SEER	NR	NR	NR	NR	NR	NR			

Néo : néoadjuvante, adj : adjuvante; VS : vésicules séminales, NR : non rapporté

E. Description des populations incluses dans les études observationnelles sur la RT_{adj} comparativement à la RT de rattrapage

Auteur, année [ref.] Centre ou registre	Groupe	N	Âge médian	score de Gleason > 7	APS préop. (médiane, ng/mL)	% stade p T2 / T3 / T4	Années de la PR	Suivi médian (ans)	% EEC	% MC⁺	% IGL	% IVS (pT3b)
Cozzarini, 2012 [50] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} RT_{rat}	556 186	65 65	22 12	12 11	14 / 76 / 10 64 / 38 / 1	1993-2005	9 8	NR	65 33	25 19	38 14
Do, 2002 [48] UCLA *Medical Center*	RT_{adj} RT_{rat}	42 73	NR	21 16	27,6‡ 24,9‡	NR	1987-1996	8 7‡	50 56	55 49	0 0	50 37
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	RT adj. RT_{rat}	894 734	≥ 70 : 43 43	52 43	NR	20 / 80 / 0 25 / 7 /0	1995-2007	5 7	NR	48 46	0 0	28 24
Hsu, 2015 [46] CaPSURE	RT_{adj} RT_{rat}	76 229	≥ 70 : 12 14	35 37	NR	5 / 84 (T3 ou T4) 28 / 62 (T3 ou T4)	1987-2005	6	NR	79 86	0	NR
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	RT_{adj} RT_{rat}	258 173	65 68	NR	9,2 9,8	15 / 80 / 5 43 / 50 / 2	1996-2006	3 3	NR	61 34	NR	27 15
Mishra, 2015 [47] NR	RT adj. RT_{rat}	74 122	59 63	26 30	NR	NR	1990-2009	9	81 74	81 77	0 0	31 30

EEC : extension extracapsulaire (selon la définition des auteurs), MC⁺ : marges chirurgicales positives, IGL : invasion des ganglions lymphatiques, IVS : invasion des vésicules séminales, NR : non rapporté, ‡ : moyenne

F. Traitements réalisés dans les études observationnelles sur la RT adjuvante et la RT de rattrapage

Auteur, année [ref.] Centre ou registre	RT adjuvante				RT rattrapage			
	Moment et APS à l'administration	Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	HT		Moment et APS à l'administration	Dose médiane ou étendue et fractions (% de patients) **A.** Lit prostatique **B.** Région pelvienne **C.** Ganglions lymphatiques **D.** Vésicules séminales	HT	
			néo.	adj.			néo.	adj.
Cozzarini, 2012 [50] *San Raffaele Scientific Institute*	≤ 6 mois après la PR, peu importe l'APS	**A.** 70,2 Gy (100 %) **B.** 50,4 Gy (26 %)	39	43	> 6 mois après la PR, deux élévations ou plus de l'APS > 0,2 ng/mL	**A.** 72 Gy (100 %) **B.** 50,4 Gy (12 %)	59	67
Do, 2002 [48] UCLA *Medical Center*	Dans les 4 mois suivant la PR, APS indétectable pour 97 %	**A.** 64,8 en fractions de 1,8 Gy et marges adjacentes	0	0	APS élevé (moyenne 2,8 ng/mL dans les 2,9 ans suivant la PR)	**A.** 64,8 en fractions de 1,8 Gy	8	0
Hegarty, 2015 [51] SEER / *Medicare*	≤ 9 mois après la PR	NR	56		≥ 12 mois après la PR	NR	56	
Hsu, 2015 [46] CaPSURE	≤ 6 mois après la PR, APS ≤ 0,1 ng/mL	NR	NR	70	> 6 mois après la PR ou APS > 0,1 ng/mL (médiane 0,5 ng/mL)	NR	93	NR
Jereczek-Fossa, 2009 [52] *San Raffaele Scientific Institute*	< 6 mois après la PR, (moyenne de l'APS de 0,05)	**A.** 70 en fractions de 2 Gy (100 %)	19	28[1]	≥ 6 mois après la PR (moyenne de l'APS de 0,78 ng/mL)	**A.** 70 en fractions de 2 Gy (100 %) **C.** surdosage de 6 Gy (6 %)	17	28[1]
Mishra, 2015 [47] NR	APS indétectable au moment de la RT	66,6 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy (100 %) (lit prostatique ou lit prostatique et région pelvienne; ganglions à la discrétion du radio-oncologue)	NR	15	APS détectable au moment de la RT (médiane 0,6 ng/mL)	66,6 en fractions de 1,8 à 2 Gy (100 %) (lit prostatique ou lit prostatique et région pelvienne (24 %) **C.** à la discrétion du radio-oncologue	NR	27

Néo. : néoadjuvante, adj. : adjuvante, NR : non rapporté

[1] Les auteurs rapportent que de l'HT a été ajoutée à la RT pour 43 % et 56 % des patients des groupes RT adjuvante et RT de rattrapage et que de l'HT concomitante a été administrée pour respectivement 35 % et 41 % des patients.

RÉFÉRENCES

[1] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Les options thérapeutiques au CHU de Québec pour les cancers de la prostate localisés : amélioration du processus décisionnel partagé- Rapport d'évaluation préparé par Brigitte Larocque, Geneviève Asselin, Martin Coulombe, Marc Rhainds avec la collaboration de William Foster, Yves Fradet, Frédéric Pouliot et Éric Vigneault. (UETMIS 07-2014), Québec, XVII-215p. 2014.

[2] Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010; 4: 84-91.

[3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010; 182(18): E839-42.

[4] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Guide méthodologique de recherche et analyse documentaire de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. 2007.

[5] Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach M, 3rd, et al. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 61(3): 443-51.

[6] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007; 51(5): 1175-84.

[7] 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.

[8] Valicenti RK, Thompson I, Jr., Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. 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): 822-8.

[9] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi. Cancer de la prostate 2015.

[10] National Cancer Care Network (NCCN). Prostate Cancer. NCCN Guidelines. version 1. 2015.

[11] Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol Oncol*. 2014; 32(3): 252-60.

[12] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 4975-9.

[13] Alberta Health Services. Prostate cancer. Clinical practice guideline GU-004, Version 2015.

[14] Morgan SC W-DC, Eapen LJ, Winquist EW, Chin JL, Loblaw DA, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer. Morgan SC, Agbassi C, members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 May 2 [Endorsed 2014 May 2]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 3-17 Version 3. 2014.

[15] NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatments. Full guidance. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. 2014.

[16] Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013; 190(2): 441-9.

[17] Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, Chen RC, Slovin S, Stein MN, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3892-8.

[18] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog Urol*. 2013; 23 Suppl 2: S69-101.

[19] Haute autorité de santé (HAS). Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïetique. Cancer de la prostate. 2012.

[20] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. European Assoication of Urology Guidelines. Prostate Cancer Guidelines. 2015.

[21] 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: vi106-14.

[22] British Uro-oncology Group (BUG) / British Association of Urological Surgeons (BAUS) / British Prostate Group (BPG). MDT guidance for managing prostate cancer. 2013.
[23] Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 1998; 159(1): 164-6.
[24] Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005; 366(9485): 572-8.
[25] Bolla M, Van Poppel H, Collette L. [Preliminary results for EORTC trial 22911: radical prostatectomy followed by postoperative radiotherapy in prostate cancers with a high risk of progression]. *Cancer Radiother*. 2007; 11(6-7): 363-9.
[26] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. 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): 2018-27.
[27] Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2006; 296(19): 2329-35.
[28] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. 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): 956-62.
[29] Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM, Jr., Redman MW, Canby-Hagino ED, et al. 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): 112-20.
[30] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. 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): 2924-30.
[31] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014; 66(2): 243-50.
[32] Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol*. 2013; 63(6): 998-1008.
[33] Anscher MS, Clough R, Robertson CN, Prosnitz LR, Dahm P, Walther P, et al. Timing and patterns of recurrences and deaths from prostate cancer following adjuvant pelvic radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9(3): 254-60.
[34] Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011; 59(5): 832-40.
[35] Choo R, Hruby G, Hong J, Hong E, DeBoer G, Danjoux C, et al. Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(3): 674-80.
[36] Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(35): 3939-47.
[37] Kaplan JR, Kowalczyk KJ, Borza T, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, et al. Patterns of care and outcomes of radiotherapy for lymph node positivity after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013; 111(8): 1208-14.
[38] Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(5): 1064-73.
[39] Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP, Huberman M, Skinner DG. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int*. 2002; 89(6): 604-11.
[40] Petrovich Z. Radical prostatectomy with and without adjuvant radiotherapy for pT3NO prostate cancer. *Nowotwory*. 2003; 53(2): 142-9.
[41] Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Rossa A, Bertini R, et al. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(3): 674-83.

[42] Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Trudeau V, Trinh QD, Kim SP, et al. Early radiotherapy after radical prostatectomy improves cancer-specific survival only in patients with highly aggressive prostate cancer: Validation of recently released criteria. *International Journal of Urology*. 2014.

[43] Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol*. 2009; 55(5): 1003-11.

[44] Hofmann T, Gaensheimer S, Buchner A, Rohloff R, Schilling A. An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in patients with and with no adjuvant radiation after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2003; 92(4): 360-4.

[45] Suardi N, Gallina A, Lista G, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014; 65(3): 546-51.

[46] Hsu CC, Paciorek AT, Cooperberg MR, Roach M, 3rd, Hsu IC, Carroll PR. Post-operative Radiation Therapy for Patients at High-risk of Recurrence after Radical Prostatectomy: Does Timing Matter? *BJU Int*. 2015.

[47] Mishra MV, Scher ED, Andrel J, Margules AC, Hegarty SE, Trabulsi EJ, et al. Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer patients with adverse pathologic features: Comparative analysis of long-term outcomes. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2015; 38(1): 55-60.

[48] Do LV, Do TM, Smith R, Parker RG. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate: impact on both local control and distant disease-free survival. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(1): 1-8.

[49] Jereczek-Fossa BA, Curigliano G, Orecchia R. Systemic therapies for non-metastatic prostate cancer: review of the literature. *Onkologie*. 2009; 32(6): 359-63.

[50] Cozzarini C, Fiorino C, Da Pozzo LF, Alongi F, Berardi G, Bolognesi A, et al. Clinical factors predicting late severe urinary toxicity after postoperative radiotherapy for prostate carcinoma: a single-institute analysis of 742 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1): 191-9.

[51] Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, Showalter TN. Radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: Evaluation of complications and influence of radiation timing on outcomes in a large, population-based cohort. *PLoS ONE*. 2015; 10(2).

[52] Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, Minissale A, et al. Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(1): 115-25.

[53] Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int*. 2014; 113 Suppl 2: 7-12.

[54] Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer*. 2008; 113(11): 3075-99.

[55] Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2013; 64(6): 905-15.

[56] Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2007; 178(3 Pt 1): 864-70; discussion 70-1.

[57] Mithal P, Howard LE, Aronson WJ, Kane CJ, Cooperberg MR, Terris MK, et al. Prostate-specific antigen level, stage or Gleason score: Which is best for predicting outcomes after radical prostatectomy, and does it vary by the outcome being measured? Results from Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *Int J Urol*. 2015; 22(4): 362-6.

[58] Abdollah F, Boorjian S, Cozzarini C, Suardi N, Sun M, Fiorino C, et al. Survival following biochemical recurrence after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy in patients with prostate cancer: the impact of competing causes of mortality and patient stratification. *Eur Urol*. 2013; 64(4): 557-64.

[59] Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2010; 183(3): 1003-9.

[60] Mauermann J, Fradet V, Lacombe L, Dujardin T, Tiguert R, Tetu B, et al. The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naive pT2-4 N0 radical prostatectomy patients. *Eur Urol*. 2013; 64(1): 19-25.

CHU DE QUÉBEC – Université Laval
DIRECTION DE L'ÉVALUATION, DE LA QUALITÉ, DE L'ÉTHIQUE, DE LA PLANIFICATION ET DES AFFAIRES JURIDIQUES (DEQEPAJ)
Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Hôpital Saint-François d'Assise
10, rue de l'Espinay, Édifice D, D7-724
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682 — Télécopieur : 418 525-4028