



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les marges chirurgicales dans le cancer de la prostate. CCAFU revue de la littérature



Prostate cancer surgical margin. CCAFU review

L. Cormier^{a,*}, C. Bastide^b, P. Beuzeboc^c,
G. Fromont^d, C. Hennequin^e, P. Mongiat-Artus^e,
M. Peyromaure^f, G. Ploussard^e, R. Renard-Penna^g,
P. Richaud^h, F. Rozetⁱ, M. Soulié^j, L. Salomon^k, les
membres du sous-comité « prostate » du CCAFU

^a Sous-comité « prostate » du CCAFU, hôpital du Bocage, CHU de Dijon, 14, rue Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France

^b Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU de Marseille, 13015 Marseille, France

^c Sous-comité « prostate » du CCAFU, institut Curie, 75248 Paris, France

^d Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU de Tours, 37044 Tours, France

^e Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU Saint-Louis, 75475 Paris, France

^f Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU de Cochin, 75014 Cochin, France

^g Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU La Pitié, 75013 Paris, France

^h Sous-comité « prostate » du CCAFU, institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France

ⁱ Sous-comité « prostate » du CCAFU, institut Monstsouris, 75014 Paris, France

^j Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU de Toulouse, 31403 Toulouse, France

^k Sous-comité « prostate » du CCAFU, CHU Mondor, 94010 Paris, France

Reçu le 5 octobre 2013 ; accepté le 11 novembre 2013

Disponible sur Internet le 9 décembre 2013

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate ;
Marge chirurgicale ;
Survie

Résumé

Objectifs. – La littérature a confirmé l'impact pronostique significatif du statut des marges chirurgicales au décours de la prostatectomie totale. Le statut des marges est un critère d'autoévaluation des pratiques facile à mesurer. L'objet de cet article était de : définir la marge chirurgicale positive (MCP), énoncer les moyens de l'éviter, préciser l'impact sur les survies (biologique, spécifique et globale) et détailler la prise en charge.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : luc.cormier@chu-dijon.fr (L. Cormier), cyrille.bastide@ap-hm.fr (C. Bastide), philippe.beuzeboc@curie.net (P. Beuzeboc), gaelle.fromont-hankard@univ-tours.fr (G. Fromont), christophe.hennequin@sls.aphp.fr (C. Hennequin), pierre.mongiat-artus@sls.aphp.fr (P. Mongiat-Artus), michael.peyromaure@cch.aphp.fr (M. Peyromaure), g.ploussard@gmail.com (G. Ploussard), raphaele.renardpenna@psl.aphp.fr (R. Renard-Penna), p.richaud@bordeaux.unicancer.fr (P. Richaud), francois.rozet@imm.fr (F. Rozet), soulie.m@chu-toulouse.fr (M. Soulié), laurent.salomon@hmn.aphp.fr (L. Salomon).

Méthode. — Une revue de la littérature à partir de Pubmed a été réalisée jusqu'en 2012, ainsi qu'une analyse des communications lors des principaux congrès avec comité de sélection et abstracts publiés.

Résultats. — La MCP est définie par l'existence de cellules tumorales arrivant directement au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée. Les chiffres de 15 à 20% de MCP sont les plus souvent rapportés. Le statut des marges chirurgicales est l'un des facteurs majeurs de récurrence biologique qui détermine l'intérêt ou non d'un traitement adjuvant après chirurgie. La radiothérapie postopératoire avec les techniques actuelles n'altère que très peu la qualité de vie. La radiothérapie adjuvante sur les cancers de la prostate marge positive apporte un bénéfice sur la survie « biologique » mais au prix d'un surtraitement. La radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence doit, si elle est choisie, être effectuée précocement (Prostate Specific Antigen [PSA] < 1 ng/mL voire < 0,5 ng/mL).

Conclusion. — Le taux de MCP doit être connu dans sa propre expérience. Cette revue n'a pas permis pas de conclure sur la supériorité d'une voie d'abord ou d'une technique par rapport à l'autre. Même si la conservation du col, la préservation des bandelettes ne modifient pas clairement le taux de marge, il est certain que le type de dissection doit être adapté aux caractéristiques de la tumeur, en fonction des groupes à risque de D'Amico, orienté par l'IRM multiparamétrique. Il est préférable de réserver la dissection intrafasciale aux tumeurs de faible risque. Le débat primordial, radiothérapie adjuvant versus différée est ouvert.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Surgical margin;
Survival

Summary

Objective. — Literature showed the impact of surgical margin status on prognosis after radical prostatectomy (mostly on biochemical survival). Margin status is an easy self-evaluation of surgical practice to assess. The aim of this paper was to define what a positive surgical margin (PSM) is and how to prevent the occurrence, to precise the impact on survival and how to treat.

Method. — A literature analysis with Pubmed has been performed to 2012, furthermore conclusions of the main congresses with selection committee and review publication have also been studied.

Results. — PSM is defined as "tumor cells touching the ink on the specimen edge". The most frequent reported incidence is between 15 to 20%. Margin status remains one of the major criteria to determine the need of adjuvant radiotherapy after surgery. Quality of life is not or only lightly modified by radiotherapy with the current techniques. Adjuvant radiotherapy improves biological survival but is synonymous with overtreatment in many times. Salvage radiotherapy has to be quickly performed after Prostate Specific Antigen (PSA) relapse (PSA < 1 ng/mL even < 0.5 ng/mL).

Conclusion. — This literature review did not allow to suggest superiority of one surgical technique over another. In the same way, the kind of dissection i.e. bladder neck or neurovascular bundle preservation does not clearly modify PSM rate. However, it seems logical to "customize" dissection according to prostate cancer characteristics (D'Amico criteria for instance) guided with multiparametric MRI. Intrafascial dissection has to be applied only to low risk. Lastly, the debate between adjuvant or salvage radiotherapy is always ongoing.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le contrôle carcinologique après prostatectomie totale dépend de l'existence et de l'étendue d'une extension extra-prostatique, de l'invasion des vésicules séminales, d'un score de Gleason élevé, et du taux du Prostate Specific Antigen (PSA) préopératoire [1–4]. La littérature a confirmé l'impact pronostique significatif du statut des marges sur la survie sans récurrence biologique, la survie sans récurrence locale et la survie sans traitement de rattrapage [5–14], mais il s'agit d'études rétrospectives, ce qui limite leur niveau de preuve. L'objectif de cet article était de définir la marge chirurgicale positive (MCP), les moyens de l'éviter et préciser l'impact sur les survies (biologique, spécifique et globale).

Anatomo-pathologie

Une MCP après prostatectomie totale est définie par l'existence de cellules tumorales arrivant directement au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée [15].

Le compte-rendu histopathologique, en cas de MCP, doit préciser (a) si la marge positive est intra-prostatique (et correspond donc à une incision intra-prostatique) ou extra-prostatique (pT3). La localisation intra- ou extra-prostatique est parfois difficile à évaluer, notamment en situation apicale ou antérieure, ou encore en cas de fibrose péri-prostatique. Le statut des marges d'exérèse peut être délicat à évaluer par les pathologistes pour les pièces opératoires irrégulières présentant des petits lambeaux de

tissu susceptibles de se rétracter après fixation, en particulier en cas d'artéfacts d'écrasement des structures tissulaires en périphérie des pièces opératoires: il peut être difficile de déterminer si les glandes atteignant la limite d'exérèse encrée sont de nature tumorale ou non. Dans cette situation, un marquage immunohistochimique par p63/p504s peut s'avérer utile [16]. Le compte-rendu doit également comporter (b) la mesure linéaire (en mm) de la ou des marges, ainsi que (c) leur localisation [17]. Même si l'impact exact de la localisation sur le pronostic est discuté (cf. infra), sa connaissance peut permettre aux chirurgiens d'améliorer leur technique opératoire.

Il n'existe pas de recommandation de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) pour définir le score de Gleason au niveau de la MCP [17]. Le score de Gleason à la marge est souvent difficile à évaluer, en raison d'altérations morphologiques par artéfacts d'écrasement des structures tissulaires.

En cas de marge négative, la distance entre la tumeur et la limite d'exérèse encrée n'est pas prédictive du risque de récurrence, même quand la tumeur est très proche (< 0,1 mm) de la marge [18]. Les marges en tissu glandulaire non tumoral ne sont pas associées à un taux de PSA post-opératoire plus élevé [19], mais elles reflètent la qualité de la dissection chirurgicale et peuvent être mentionnées par certains pathologistes même s'il n'y a aucun consensus de l'ISUP à ce sujet [17].

Une MCP après prostatectomie totale est définie par l'existence de cellules tumorales arrivant directement au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée. Le compte-rendu doit préciser: si la MCP est intra-prostatique ou extra-prostatique (pT3), la mesure linéaire (en mm), la localisation.

Pronostic des marges positives

Le statut des marges chirurgicales permet de déterminer l'intérêt ou non d'un traitement adjuvant après chirurgie [20]. En effet, l'existence d'une MCP expose à un risque de récurrence biologique supérieur de 1,2 à 3,7 fois, comparativement à une marge négative [21,22]. Les données corrélant MCP et survie globale font encore défaut, notamment à cause du manque de données à très long terme et aux biais d'analyse liés aux données manquantes dans les séries rétrospectives, ces résultats étant encore débattus: les données rétrospectives de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database incluant plus de 66 000 patients ont souligné qu'une marge positive était significativement associée à un risque de mortalité augmenté de 2,6 fois en analyse univariée, et de 1,7 fois en analyse multivariée [12]. Cependant, Boorjian et al., dans une étude rétrospective sur 3600 patients, n'ont pas rapporté de valeur prédictive indépendante du statut des marges concernant le risque de progression métastatique et la mortalité globale ou spécifique [13]. Aucun impact n'a également été rapporté par Eggener et al. sur la mortalité à 15 ans [23].

Sur la récurrence biologique, en revanche, peu d'études ont contredit la valeur prédictive indépendante d'une MCP [24–26]. Ces séries soulignent le fait que l'impact du statut

des marges dépend également de l'agressivité de la maladie [26,27]. Le statut des marges était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique dans les cancers pT2 et pT3a (avec extension intra-prostatique), mais pas dans les cancers avec invasion des vésicules séminales (pT3b) [28,29]. Freedland et al. ont rapporté que l'existence d'une extension extra-prostatique associée à une marge positive ne laissait pas présager un plus mauvais pronostic que l'existence d'un seul de ces facteurs [30]. En revanche, dans cette analyse de la SEARCH database, la valeur pronostique d'une marge positive dans un cancer pT2 était équivalente à la valeur pronostique de l'extension extra-prostatique (cancer pT3a) en cas de marges négatives. D'autres études ont souligné un pronostic plus défavorable en cas de cancer pT2R1 qu'en présence d'un cancer pT3aR0 (survie sans récurrence à 5 ans à 77% versus 86%) [31]. La grande variété de paramètres évalués, les différences importantes des cohortes concernant les indications de traitement adjuvant et le nombre de patients recevant ce traitement adjuvant, la durée de suivi, les tailles des cohortes rendent les comparaisons directes entre études difficiles. Dans une cohorte française de patients consécutifs n'ayant pas reçu de traitement, le taux de récurrence 5 ans après la chirurgie était relativement élevé, environ 60% [11]. L'existence d'une marge positive était un facteur de risque important de récurrence de la maladie en analyse univariée et multivariée. Dans les cancers avec invasion des vésicules séminales, le statut des marges avait un faible impact sur la récurrence biologique [28,29]. Il est important de réaliser une chirurgie R0 dans les cancers de prostates avancés. Dans une série multicentrique portant sur 5831 patients, un risque de récurrence majeur était rapporté en cas de marges positives associées à un Gleason 7–10 ou un curage ganglionnaire positif [9].

La localisation des marges

L'influence de la localisation des MCP sur la récurrence est discutée. Pour certains, la localisation n'a pas d'impact [14,32–34], pour d'autres une localisation à l'apex semble péjorative [35,36] ou une marge à la base serait plus dangereuse [37] ou de façon assez identique, les marges non situées à l'apex seraient les plus graves [38–40].

La longueur des marges

Si la valeur pronostique de l'étendue des marges positives a été démontrée [22,41], le seuil lui fait l'objet de divergences, 10 mm pour certains [42] au-dessus de 1 mm pour d'autres [43] ou plutôt 3 mm [11,44]!

Le nombre de marges

Pour certains, plusieurs marges seraient plus délétères qu'une seule [14,32,34,39,40], pour d'autres non [38,44,45].

Le score de Gleason à la marge

Les études de Cao et al. [46] et de Brimo et al. [47] avec commentaire de Walsh [48] ont suggéré que ce score pourrait constituer un facteur prédictif de récurrence, indépendamment du stade et du score de Gleason total. Il n'y a pas de recommandation officielle de l'ISUP sur ce sujet [17].

Marges et extension extra capsulaire

En cas de MCP dans les pT3, l'analyse de la littérature n'est pas simple. En effet, le statut de MCP est souvent mélangé entre les stades pT2 et pT3 et l'existence de radiothérapie adjuvante (RTA) ou non, plus ou moins associée à une hormonothérapie, rend la responsabilité de la MCP dans la récurrence biologique dans les pT3 difficile à identifier. Dans une étude concernant la place de la radiothérapie adjuvante dans les pT3, le statut de marge positive comme facteur pronostique indépendant sur la survie sans progression est retrouvé en analyse univariée mais pas en analyse multivariée [49], mais dans une autre étude descriptive, la MCP est un facteur indépendant en multivarié [50].

L'existence d'une MCP expose à un risque de récurrence biologique supérieur de 1,2 à 3,7 fois, comparativement à une marge négative. L'influence de la localisation des MCP sur la récurrence est discutée. La valeur pronostique de l'étendue des marges positives a été démontrée mais pas de seuil défini.

Comment les éviter ?

L'IRM

L'IRM de la prostate permet de localiser, d'évaluer les rapports de la tumeur par rapport à la capsule et son extension à la graisse péri-prostatique.

La sensibilité et la spécificité de l'IRM varient de 50 à 97,5% et de 43 à 95% pour différencier un stade T2, d'un stade T3 [51] et de 23 à 80% et 81 à 99% pour l'extension aux vésicules séminales [52]. Avec lecture multiparamétrique, la spécificité est de 95% [53]. Plus précisément, pour l'extension étendue du cancer dans la graisse péri-prostatique, Jager et al. ont montré que la sensibilité de l'IRM était de 100% pour les envahissements de plus de 3 mm, de 67% pour ceux de 1 à 3 mm et seulement de 14% quand la pénétration était de moins de 1 mm [54]. La performance de l'IRM dans cette indication est fonction de l'expérience du radiologue et de l'importance de l'extension. La variabilité inter-observateur diminue actuellement avec l'apport des séquences de perfusion [53].

Au-delà de l'extension extra-prostatique, la cartographie tumorale fournie par l'IRM permet de localiser la lésion index, d'évaluer ces rapports avec la capsule (un contact supérieur à 1 cm étant péjoratif).

Les informations apportées par l'IRM permettent ainsi d'adapter le geste chirurgical, afin de préserver ou non les bandelettes neuro-vasculaires, d'effectuer un passage large pour éviter les marges positives, même en cas d'extension avérée voire contre-indiquer la prostatectomie totale [55].

Technique chirurgicale

Le risque de MCP après prostatectomie totale est corrélé au stade et à l'agressivité du cancer, à la technique opératoire et à l'expérience du chirurgien [56–58]. L'apex prostatique constitue le site majoritaire des MCP ($\geq 60\%$

des cas) pour des raisons à la fois anatomiques et techniques [56] : il n'y a pas de capsule et les limites de l'apex peuvent être difficiles à individualiser et il existe souvent un débord postérieur de l'apex sous l'urètre. Enfin, l'apex est la région prostatique la plus difficile à disséquer du fait de sa profondeur, de ses attaches au plancher pelvien, de la proximité du rectum et du plexus de Santorini. Les autres sites habituels de MCP sont la région postéro-latérale, la base de la prostate et la région antérieure [56,59]. Dans les séries récentes avec préservation neuro-vasculaire, il arrive que les MCP soient majoritairement postéro-latérales [60]. Les deux temps opératoires les plus déterminants pour les MCP sont donc la dissection apicale et la dissection postéro-latérale, en particulier en cas de préservation des bandelettes neuro-vasculaires.

Voie d'abord chirurgicale

L'impact de la voie d'abord sur le risque de MCP est controversé. Les études ayant comparé plusieurs voies d'abord comprennent des biais majeurs :

- la même équipe a comparé différentes voies d'abord mais à des périodes différentes, et dans ce cas l'expérience gagnée peut expliquer une réduction du taux de MCP au fil du temps;
- les voies d'abord ont été comparées à la même période mais par des centres différents et dans ce cas, le biais peut venir du fait que les équipes chirurgicales et anatomo-pathologiques sont différentes.

Dans une étude avec 522 prostatectomies réalisées par robot comparées à un nombre égal de procédures réalisées par voie rétropubienne et par voie laparoscopique, les taux de MCP étaient significativement plus importants avec le robot (19,5%) qu'avec la voie rétropubienne (14,4%) ou laparoscopique (13%) [61]. À l'inverse, une étude prospective de 150 patients a rapporté un taux de MCP plus faible avec le robot qu'avec la voie rétropubienne (16% versus 32%) [62]. Dans une autre étude comparant la laparoscopie et le robot, la différence ne semble pas significative [63]. Coehlo et al. ont fait la synthèse de 58 études publiées par des centres expérimentés entre 1994 et 2009 [64]. Dans cette analyse, le taux de MCP était plus faible après prostatectomie robotique (13,6%) qu'après prostatectomie laparoscopique (21,3%) ou rétropubienne (24%). Mais ces études correspondaient à des époques variables et aucune n'était comparative. Une autre méta-analyse a conclu que le taux global de MCP (prenant en compte les tumeurs pT2 et pT3) était plus faible avec le robot qu'avec les deux autres techniques [65]. Cependant, les résultats variaient selon le stade pathologique. Pour les tumeurs pT3, le taux de MCP était plus faible après chirurgie ouverte qu'après laparoscopie (non significatif) ou robot (significatif). Pour les tumeurs pT2, les taux de MCP étaient équivalents entre robot et chirurgie ouverte, mais plus élevés après laparoscopie. Dans leur analyse incluant 37 études comparatives, Ficarra et al. ont conclu que les taux de MCP étaient similaires avec les 3 voies d'abord [66]. D'autre part, l'étude anatomo-pathologique du Johns Hopkins n'a montré aucune différence entre les 3 voies d'abord concernant la localisation des MCP, leur longueur et leur nombre [59].

Au total, la voie d'abord a probablement peu d'impact sur la survenue des MCP, et l'expérience du chirurgien semble être davantage déterminante.

Dissection apicale

Pour réduire le risque de MCP à l'apex, des modifications techniques permettant une meilleure visualisation de l'apex et/ou une exérèse apicale plus large ont été décrites. Poulakis et al. ont étudié, chez 182 patients ayant un cancer de stade clinique T2, une technique de dissection apicale "élargie" aux tissus mous [67]. Cette technique permettait une meilleure mobilisation de l'urètre membraneux, et réduisait significativement le taux de MCP (10% versus 28%) sans pour autant affecter la continence et la fonction érectile. Tewari et al. ont proposé à 209 patients opérés par robot une autre modification [68] : au lieu de commencer par la section du plexus de Santorini et de l'urètre antérieur, la dissection de l'apex commençait par la section de l'urètre postérieur. Cette manœuvre permettait de réduire le taux de MCP apicales (1,4% versus 4,4%) malgré un pourcentage de tumeurs pT3 plus élevé que dans le groupe témoin.

Il est souvent admis qu'une dissection trop "au ras" de l'apex prostatique dans le but de préserver la fonction urinaire engendrerait un risque accru de MCP. Il n'existe pas de publication récente qui ait clairement montré une corrélation entre le taux de marges apicales et la continence urinaire. Schlomm et al. ont étudié chez 691 patients une technique de préservation maximale du sphincter strié avec dissection de l'urètre intra-prostatique [69]. Alors que la continence précoce était significativement améliorée (50,1% versus 30,9%), le taux de MCP apicales n'était pas augmenté (0,5% versus 1,3%).

Préservation des bandelettes vasculo-nerveuses

La majorité des études ayant analysé l'impact de la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses sur les marges n'ont pas rapporté de risque accru de MCP. Néanmoins, les patients auxquels est proposée une préservation sont ceux dont les tumeurs sont les moins agressives. Avec 1018 patients opérés entre 1988 et 2006 dans 5 centres, Nelles et al. ont conclu que la préservation des bandelettes, qu'elle soit uni- ou bilatérale, n'augmentait pas significativement le risque de MCP [70]. Mais cette étude était rétrospective et les inclusions débutaient à une période où la préservation n'était pas encore maîtrisée. L'étude la moins biaisée est sans doute celle de Moore et al., qui a inclus de façon prospective 945 patients opérés entre 2002 et 2007 par le même chirurgien [71]. En analyse multivariée, la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses et le type de préservation (uni- ou bilatérale) n'affectaient pas le risque de MCP. De même, il n'y avait pas de corrélation avec le site des MCP, sauf en cas d'extension tumorale extra-prostatique. Pour les tumeurs pT3a, la proportion de marges postéro-latérales positives était accrue après préservation des bandelettes.

La dissection intrafasciale a un impact controversé sur les marges. Potdevin et al. ont analysé les résultats de cette technique chez 171 patients opérés par robot entre 2006 et 2007 [16,72]. Pour les tumeurs pT2, le taux de MCP était légèrement augmenté, mais de manière non significative (7,5% versus 5,9%). En revanche, pour les tumeurs

pT3, le taux de MCP doublait quasiment après dissection intrafasciale (41,2% versus 22,2%). À l'inverse, dans une étude randomisée incluant 400 patients, Stolzenburg et al. ont rapporté des taux de MCP similaires (9,5% versus 9%) après dissection intrafasciale et interfasciale [73]. Ces données contradictoires empêchent toute conclusion définitive, mais il est certain que le type de dissection doit être adapté aux caractéristiques de la tumeur, en fonction des groupes à risque de D'Amico. Il est préférable de réserver la dissection intrafasciale aux tumeurs de faible risque.

Préservation du col vésical

Pour la plupart des auteurs, la préservation du col vésical n'augmente pas le risque de MCP [74]. Une étude prospective avec tirage au sort a montré que la préservation du col vésical s'accompagnait d'un risque élevé de MCP isolées au niveau du col (10% contre 0% en l'absence de préservation) [75]. Le tirage au sort a été arrêté après l'inclusion de 70 patients. Freire et al. ont comparé récemment de manière prospective (sans tirage au sort) 619 patients opérés par robot : 348 avec préservation du col et 271 sans préservation [76]. Alors que la continence urinaire était plus précoce en cas de préservation du col, les taux de MCP localisées au col vésical étaient similaires dans les deux groupes (1,4% versus 2,2%).

Le traitement médical

L'utilisation d'une castration néo-adjuvante à la prostatectomie diminuait significativement le taux de MCP [77,78], mais le bénéfice de cette diminution du taux de MCP ne se traduit pas par un bénéfice en survie globale, ni de progression tant clinique que biologique [79–81].

L'IRM de la prostate permet de localiser, d'évaluer les rapports de la tumeur par rapport à la capsule, son extension à la graisse péri-prostatique et donc de guider le geste de prostatectomie.

L'impact de la voie d'abord sur le risque de MCP demeure controversé.

Une dissection trop "au ras" de l'apex prostatique pourrait engendrer un risque accru de MCP, mais il n'existe pas de publication récente qui ait clairement montré une corrélation entre le taux de marges apicales et la continence urinaire. La préservation du col vésical n'augmente pas le risque de MCP.

Les données concernant le lien MCP et préservation des bandelettes sont contradictoires et empêchent toute conclusion définitive, mais il est certain que le type de dissection doit être adapté aux caractéristiques de la tumeur.

Prise en charge des marges positives

Imagerie

L'IRM n'a d'intérêt qu'en cas de récurrence biologique. L'IRM permet de détecter des récurrences locorégionales après pros-

Tableau 1 Essais avec tirage au sort évaluant la radiothérapie adjuvante.

Essai	Population incluse		Contrôle biochimique ^a			
	Nombre de patients	Marges positives (%)	PSA détectable (%)	pT3b (%)		
SWOG [6,90]						
RT adjuvante	214	67	35	10	34,9	74
Surveillance	211	66	32	11	64	66
EORTC [5,88]						
RT adjuvante	502	62,2	9,2	25,5	74	92,3
Surveillance	503	63	12,3	25,4	52,6	93,1
ARO [9,49]						
RT adjuvante	148	68	0	14	72	—
Surveillance	159	61	0	17	54	—

SWOG : Southwest Oncology Group ; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; RT : Radiothérapie ; PSA : Prostate Specific Antigen.
 Les reculs sont : SWOG : 15 ans ; EORTC : 5 ans ; ARO : 5 ans.
^a Critères de contrôle biochimique : SWOG : taux de PSA ≤ 0,4 ng/mL ; EORTC : nadir + 0,2 ng/mL ; ARO : PSA indétectable.

tatectomie pour un seuil de PSA 1–1,5 ng/mL. L'IRM de perfusion augmente la sensibilité de l'examen de 48 à 88 % et la spécificité de 52 à 100 % comparativement à une imagerie morphologique T2 [76,82]. Ces informations permettent également d'adapter une prise en charge en radiothérapie avec si besoin un surdosage sur la zone pathologique. Enfin, l'IRM permet l'étude des chaînes ganglionnaires iliaques et si besoin une analyse osseuse du corps entier. L'intérêt du Pet TDM à la choline est très discuté pour la récurrence locale et pour des seuils de PSA < 1,5 ng/mL [83].

Surveillance

Il n'y a pas de traitement médical pour les MCP.

La discussion du type et de la chronologie d'un traitement médical après marge positive ne se pose que lorsqu'une récurrence, généralement biologique, est attestée.

Radiothérapie adjuvante

Après prostatectomie totale, le risque de récurrence biologique à 5 ans varie de 15 à 60 % selon les facteurs pré-thérapeutiques et les données de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Cette récurrence biologique peut correspondre à une récurrence locale et/ou à une récurrence métastatique ganglionnaire ou osseuse. L'existence d'une maladie résiduelle dans le lit de la prostatectomie est habituellement sous-estimée alors qu'elle atteint 30 à 50 % dans des séries biopsiques ou autopsiques [84,85]. L'existence de MCP est un facteur pronostique de récurrence locale. L'objectif de la radiothérapie adjuvante est d'améliorer le contrôle local pour diminuer le risque de dissémination métastatique [86,87]. Plus le nombre de cellules à détruire est faible, plus la radiothérapie est efficace. D'où l'intérêt potentiel d'appliquer cette irradiation après la chirurgie, avant d'observer une récurrence biologique.

Trois essais thérapeutiques ont comparé après prostatectomie totale une radiothérapie adjuvante à une surveillance (European Organisation for Research and Treatment of

Cancer [EORTC] 22911, Southwest Oncology Group [SWOG] 8794 et ARO 96-02) (Tableau 1) [49,88,89]. Les critères d'inclusion, variables selon les études, comportaient essentiellement des patients avec éfraction capsulaire, ou marges positives, ou atteinte des vésicules séminales. Ces 3 études rapportent une amélioration statistiquement significative de la survie sans récurrence biologique à 5 ans de l'ordre de 20 % (53 % vs 74 % dans l'étude européenne ; $p < 0,001$ [88]). Outre, le bénéfice sur le contrôle biochimique, l'étude du SWOG montre une amélioration de la survie sans métastase dans le bras qui recevait une radiothérapie complémentaire (71 % vs 61 % ; HR : 0,71 ; $p = 0,016$) [90]. Cela se traduit par un bénéfice en survie globale, avec à 10 ans une survie de 74 % dans le groupe irradié contre 66 % dans le groupe surveillé (HR : 0,72 ; $p = 0,023$). Cependant, plus du tiers des patients avaient un PSA détectable après la chirurgie et n'étaient donc pas en situation de traitement adjuvant et les modalités de la radiothérapie de sauvetage n'étaient pas précisées. Par ailleurs, les courbes de survie ne s'écartent vraiment qu'après 10 ans de suivi. Au contraire, dans l'étude de l'EORTC, même avec un recul de 10 ans, aucun bénéfice en survie globale n'est observé [91].

La radiothérapie adjuvante apparaît particulièrement bénéfique en termes de récurrence biologique, en cas de MCP, ce qui est bien mis en évidence dans l'essai de l'EORTC (Tableau 2).

La toxicité grade 3–4 de la radiothérapie postopératoire est faible dans les trois études. Il y a un consensus pour limiter la dose à 66 Gy, pour attendre au moins 3 mois après

Tableau 2 Contrôle biochimique (%) à 5 ans en fonction des marges dans l'essai de l'EORTC [92,10].

	Marges négatives	Marges positives
Surveillance	67,4	77,6
RT adjuvante	76,2	48,5
Risque relatif	0,87	0,38
Significativité (p)	0,6	< 0,001

la chirurgie que la continence du patient soit stabilisée et pour utiliser exclusivement une technique de radiothérapie conformationnelle. Si cette radiothérapie adjuvante altère de manière modeste la qualité de vie dans les premières années, après 3 ans les patients irradiés ont une meilleure qualité de vie que les patients surveillés, car ils nécessitent moins souvent un traitement de rattrapage, en particulier une hormonothérapie.

Radiothérapie de rattrapage

Une radiothérapie de rattrapage délivrée précocement en cas de rechute biologique après prostatectomie totale avec MCP peut potentiellement éradiquer les cellules tumorales résiduelles quand leur présence est suspectée par un dosage de PSA > 0,2 ng/mL, éviter une progression locale de la maladie et améliorer la durée et la qualité de vie de ces patients.

De nombreuses séries de la littérature ont démontré son efficacité et sa faible toxicité avec les techniques de radiothérapie moderne pour des patients dont les caractéristiques tumorales n'évoquent pas une maladie générale, mais un certain nombre de questions est en suspens concernant les modalités de cette radiothérapie (technique, dose et volume), le moment optimal auquel il convient de la proposer aux patients et son association éventuelle à un traitement hormonal.

Les facteurs déterminants la stratégie thérapeutique

Lors d'une augmentation du PSA post-opératoire, un certain nombre de facteurs pré-, per- et post-opératoires permettent de distinguer une récurrence locale ou d'une à distance. Une vélocité du PSA pré-chirurgicale < 0,75 ng/mL par an, des marges positives, une absence d'atteinte des vésicules séminales ou des ganglions, un délai > 1 an entre la chirurgie et la récurrence biologique et un temps de doublement du PSA > 10 mois plaident en faveur d'une rechute locale alors qu'une vélocité > 0,75 ng/mL par an, des marges chirurgicales négatives, une atteinte vésiculaire ou ganglionnaire, un temps de doublement de PSA court (< 6 mois) orientent vers une maladie généralisée [4,93–96]. Cette évaluation du risque et du type de récurrence est primordiale dans la stratégie thérapeutique, car elle fera privilégier dans le premier cas un traitement locorégional et dans le second un traitement général.

Plus de 40 études dans la littérature ont rapporté l'efficacité d'une radiothérapie de rattrapage, mais il faut définir clairement les conditions qui rendront optimale l'indication de cette radiothérapie.

La méta-analyse de King et Kapp portant sur 41 séries publiées entre 1995 et 2010 et analysant les résultats de 5597 patients traités en situation de récurrence biologique ou clinique par radiothérapie rapporte une survie sans rechute biologique à 5 ans de 46,2% (14%–71%; DS 13,7) [97]. Un certain nombre de facteurs indépendants vont être déterminants dans l'efficacité de la radiothérapie : la concentration du PSA au moment de l'initiation de la radiothérapie ($p < 0,001$) et la dose de radiothérapie délivrée ($p = 0,0052$) en l'absence d'hormonothérapie associée.

Il y a plus de 10 ans, l'ASTRO recommandait de débiter la radiothérapie avant que le taux de PSA n'atteigne

1,5 ng/mL [98]. Depuis, il a été démontré que les résultats étaient d'autant meilleurs que le traitement était initié à un taux faible de PSA (inférieur à 0,5 ng/mL).

Après un traitement de rattrapage précoce, la survie sans rechute biologique à 5 ans est de l'ordre de 60% à condition que la radiothérapie soit initiée lorsque le PSA est faible, chez des patients avec un score de Gleason < 8 et de stade < pT3b [99].

Les modalités techniques de la radiothérapie

La dose recommandée par l'ASTRO en 1997 est de 60–66 Gy [98]. Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives : avec 66 Gy, moins de 5% de complications grade 3 et 15–20% de complication grade 2. Au-delà de 70 Gy, l'incidence des complications urinaires et digestives augmente significativement avec les techniques standards [97] mais plusieurs études récentes évoquent une amélioration du contrôle local avec des doses de 72 Gy et une tolérance acceptable avec une technique conformationnelle tridimensionnelle. King et Kapp démontrent un gain de 2% de contrôle local par palier de 2 Gy supplémentaire au-delà de 64 Gy [97]. Une étude GETUG-AFU va évaluer la tolérance et l'efficacité d'une telle augmentation de dose et les modalités optimales de délivrance.

Le volume irradié inclut la loge de prostatectomie. L'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé préalablement : l'absence de curage ganglionnaire, le faible nombre de ganglions analysés, l'existence de grade 4 prédominant, l'atteinte vésiculaire, le délai entre la chirurgie et la rechute sont des critères importants à prendre en compte dans cette décision. Cependant, l'extension du volume d'irradiation majore le risque d'effets secondaires tardifs, notamment digestifs et pourra conduire à privilégier une technique d'irradiation en modulation d'intensité afin de réduire la dose aux organes à risque.

L'hormonothérapie associée

En cas de rechute biologique après prostatectomie totale, deux études avec tirage au sort ont testé une association d'hormono-radiothérapie versus une radiothérapie seule. L'étude du RTOG 9601 a comparé une radiothérapie seule à une radiothérapie associée à 2 ans de Bicalutamide et rapportait une amélioration de la survie sans rechute biologique à 5 ans [100]. L'essai GETUG-AFU 16 a évalué l'intérêt d'associer une hormonothérapie courte par 6 mois d'a-LHRH (Triptoréline) à une radiothérapie chez des patients en rechute biologique et dont le PSA est < 2 ng/mL : elle a inclus 738 patients et les premiers résultats devraient être disponibles en 2014 [88].

Radiothérapie adjuvante ou différée précoce

La discussion est ouverte quant au moment optimal de proposer cette radiothérapie postopératoire :

- faut-il la proposer systématiquement à tous les patients pT3-R1 (groupe où le bénéfice à une radiothérapie adjuvante est réel) mais au risque de traiter inutilement des patients qui ne rechuteront jamais [49,89,101] ? En effet, environ 50% des patients ne rechuteront pas ;

- ou faut-il la proposer en rattrapage au moment de la rechute, avec une probabilité plus faible de guérison? Le suivi des patients par des dosages de PSA permet en effet d'initier la radiothérapie très précocement dès que la valeur dépasse 0,2 ng/mL et sans dépasser 1 ou 2 ng/mL.

Trois études cas-témoins appariées ont comparé la radiothérapie adjuvante à la radiothérapie de rattrapage et décrivent une survie sans rechute biologique à 5 ans plus élevée dans le groupe qui recevait la radiothérapie adjuvante [102,103]. Pour comparer la radiothérapie adjuvante à la radiothérapie de rattrapage, il faut corriger les données de survie sans rechute biologique (SSRB) de la proportion de patients qui dans le groupe RTA sont traités sans maladie : lorsque cette correction ($bDFSADJ = [bDFSbrut - bDFS NED] / [100 - bDFS NED]$) est appliquée aucune différence en SSRB n'est retrouvée [97].

Trois autres études vont essayer d'apporter une réponse avec une méthodologie différente : (a) l'essai GETUG-AFU 17 compare une radiothérapie associée à une hormonothérapie courte en situation adjuvante (trois mois après la prostatectomie totale) au même traitement en situation de rechute biologique minimale après prostatectomie totale (PSA compris entre 0,2 et 1 ng/mL) [104,105]. Deux autres études similaires sont en cours, (b) au Royaume-Uni (RADICALS), (c) en Australie (RAVES) permettront seules de définir de façon certaine le moment optimal de la radiothérapie post-opératoire pour les pT3-R1 et de proposer ainsi aux patients avec MCP la meilleure option thérapeutique [98,100].

Hormonothérapie de rattrapage

Le rationnel de l'adjonction d'une hormonothérapie post-prostatectomie dans les cancers à haut risque de récurrence, notamment en cas de marges positives, est le même que celui qui a permis d'obtenir un gain en survie avec la radiothérapie.

Le rôle d'une hormonothérapie adjuvante post-opératoire demeure controversé. Seule l'étude avec tirage au sort Eastern Cooperative Oncology Group-3886 ECOG a montré un bénéfice en survie dans une population de faible effectif présentant une atteinte ganglionnaire après prostatectomie totale [106].

Certaines études non contrôlées d'hormonothérapie adjuvante dans les tumeurs localement avancées laissent envisager la possibilité d'un bénéfice en survie [107,108]. Les données du bras sans chimiothérapie de l'étude South West Oncology Group S9921 SWOG avec des patients à haut risque, traités après prostatectomie totale par hormonothérapie adjuvante (une minorité ayant aussi reçu une radiothérapie complémentaire) suggèrent un bénéfice potentiel d'une hormonothérapie adjuvante et l'intérêt d'une approche multimodale avec des taux de survie à 5 ans sans progression et globale respectivement de 92,5% et de 95,9% [109].

Concernant plus spécifiquement les tumeurs pT3 avec MCP, les résultats de Spahn et al. [92] étudiant un sous-groupe de patients traités par prostatectomie totale suivie d'une hormonothérapie continue dans les formes à haut risque, corroborent les données précédentes. Aucun de ces patients n'avait reçu de traitement hormonal néo-adjuvant

ou de radiothérapie. Dans cet essai, 173/550 (31,5%) des patients étaient pT3b NO-1, R1. Avec un suivi médian de 67 mois, la survie spécifique et la survie globale à 8 ans étaient respectivement de 86,3% et 77,0%. Le stade tumoral et la localisation de la marge positive au niveau du col vésical étaient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité spécifique et globale. Les patients avec un cancer pT3b et une MCP au col vésical présentaient les plus faibles survies spécifique et globale à 5 ans de 60% et 52,3%, respectivement.

Actuellement, une hormonothérapie adjuvante en cas de MCP ne peut se concevoir que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

La radiothérapie adjuvante apparaît bénéfique en termes de récurrence biologique en cas de MCP, mais au prix d'un surtraitement. La radiothérapie adjuvante altère de manière modeste la qualité de vie. Le groupe des pT3-R1 apparaît comme en bénéficiant le plus.

La radiothérapie de rattrapage doit, si proposée, être réalisée précocement : PSA supérieur à 0,2 ng/mL et sans dépasser 1 ou 2 ng/mL.

Actuellement, une hormonothérapie adjuvante en cas de MCP ne peut se concevoir que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Les essais GETUG-AFU portant tout ou partie sur les MCP.

Essai GETUG-AFU 17 compare pour les pT3-R1 une radiothérapie associée à une hormonothérapie courte en situation adjuvante (trois mois après la prostatectomie totale) au même traitement en situation de rechute biologique minimale après prostatectomie totale (PSA compris entre 0,2 et 1 ng/mL).

Essai GETUG-AFU 22 compare une hormonothérapie courte plus radiothérapie à radiothérapie seule devant un PSA détectable après prostatectomie totale (R0 ou R1).

Conclusion

L'analyse de la littérature a confirmé que la définition de la MCP était anatomo-pathologique : elle est claire et consensuelle, mais il existe des possibles artéfacts et des zones anatomiques comme l'apex où l'identification du statut de la marge est délicat.

Cette revue n'a pas permis pas de conclure sur la supériorité d'une voie d'abord ou d'une technique par rapport à l'autre mais a souligné la place de l'IRM multiparamétrique qui oriente la technique chirurgicale et peut aider à la diminution du taux des MCP. Concernant les cancers à faible risque, la notion classique selon laquelle il existe un

“compromis” entre le contrôle carcinologique et donc la technique chirurgicale et les séquelles fonctionnelles de la prostatectomie nous a semblé de moins en moins vraie.

Le statut des marges chirurgicales est l’un des facteurs majeurs de récurrence biologique qui détermine l’intérêt ou non d’un traitement adjuvant après chirurgie. La radiothérapie postopératoire avec les techniques actuelles n’altère que très peu la qualité de vie. La radiothérapie adjuvante sur les cancers de la prostate R1 apporte un bénéfice sur la survie “biologique”, mais au prix d’un surtraitement. La radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence doit, si elle est choisie, être effectuée précocement (PSA < 1 ng/mL voire < 0,5 ng/mL). Le débat primordial, radiothérapie adjuvante versus différée est ouvert, en l’attente des résultats des études comme l’étude GETUG-AFU 17.

Déclaration d’intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d’intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48(2):249–60.
- [2] D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2096–101.
- [3] Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ. Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical stages T1 to 2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from repeat biopsy and prostate specific antigen follow-up. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1806–12.
- [4] Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000;163(4):1171–7 [quiz 295].
- [5] Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1328–32.
- [6] Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ, Middleton RG, Stephenson RA. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004;172(1):129–32.
- [7] Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, Xylinas E, Gillion N, de la Taille A, et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. *Eur Urol* 2010;57(2):267–72.
- [8] Swindle P, Eastham JA, Otori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903–7.
- [9] Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005;66(6):1245–50.
- [10] Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, Gronberg H, Nilsson A, Carlsson S, et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *Eur Urol* 2012;62(5):768–74.
- [11] Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int* 2011;107(11):1748–54.
- [12] Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010;183(6):2213–8.
- [13] 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.
- [14] Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182(4):1357–63.
- [15] Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):6–15.
- [16] Daoud NA, Li G, Evans AJ, van der Kwast TH. The value of triple antibody (34betaE12 + p63 + AMACR) cocktail stain in radical prostatectomy specimens with crushed surgical margins. *J Clin Pathol* 2012;65(5):437–40.
- [17] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24(1):48–57.
- [18] Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):225–9.
- [19] Kernek KM, Koch MO, Daggy JK, Juliar BE, Cheng L. The presence of benign prostatic glandular tissue at surgical margins does not predict PSA recurrence. *J Clin Pathol* 2005;58(7):725–8.
- [20] D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154(1):131–8.
- [21] Shuford MD, Cookson MS, Chang SS, Shintani AK, Tsiatis A, Smith JAJr, et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;172(1):119–23.
- [22] Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1306–10.
- [23] Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869–75.
- [24] Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281(15):1395–400.
- [25] Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006;175(1):140–4.

- [26] Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock BJ, Walsh PC, et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? *Urology* 2001;58(5):746–51.
- [27] Vis AN, Schroder FH, van der Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(2):258–65.
- [28] Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154(5):1818–24.
- [29] Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, Laven BA, Steinberg GD, Zagaja GP, et al. Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;98(6):1199–203.
- [30] Freedland SJ, Aronson W, Presti Jr JC, Kane CJ, Terris MK, Elashoff D, et al. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database. *J Urol* 2003;169(6):2142–6.
- [31] Preston MA, Carriere M, Raju G, Morash C, Doucette S, Geridzen RG, et al. The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;59(4):613–8.
- [32] Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002;167(6):2453–6.
- [33] Bastide C, Savage C, Cronin A, Zelefsky MJ, Eastham JA, Touijer K, et al. Location and number of positive surgical margins as prognostic factors of biochemical recurrence after salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;106(10):1454–7.
- [34] Resnick MJ, Canter DJ, Guzzo TJ, Magerfleisch L, Tomaszewski JE, Brucker BM, et al. Defining pathological variables to predict biochemical failure in patients with positive surgical margins at radical prostatectomy: implications for adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 2010;105(10):1377–80.
- [35] Salomon L, Anastasiadis AG, Antiphon P, Lévrel O, Saint F, De La Taille A, et al. Prognostic consequences of the location of positive surgical margins in organ-confined prostate cancer. *Urol Int* 2003;70(4):291–6.
- [36] Sebe P, Makhoul B, Audet JF, Chopin D, Abbou CC, Salomon L. Intérêt pronostique de la localisation des marges d'exérèse positives après prostatectomie radicale pour les tumeurs intra-prostatiques [Prognostic value of the localization of positive resection margins after radical prostatectomy for intraprostatic tumors]. *Prog Urol* 2003;13(3):425–9.
- [37] Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997;50(5):733–9.
- [38] Vrang ML, Roder MA, Vainer B, Christensen IJ, Gruschy L, Brasso K, et al. First Danish single-institution experience with radical prostatectomy: impact of surgical margins on biochemical outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46(3):172–9.
- [39] Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999;54(4):682–8.
- [40] Kordan Y, Salem S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, Davis R, et al. Impact of positive apical surgical margins on likelihood of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182(6):2695–701.
- [41] Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology* 2011;77(6):1409–14.
- [42] van Oort IM, Bruins HM, Kiemeny LA, Knipscheer BC, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA. The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology* 2010;56(4):464–71.
- [43] Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182(1):139–44.
- [44] Porpiglia F, Fiori C, Manfredi M, Grande S, Poggio M, Bollito E, et al. Surgical margin status of specimen and oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: experience after 400 procedures. *World J Urol* 2012;30(2):245–50.
- [45] Somford DM, van Oort IM, Cosyns JP, Witjes JA, Kiemeny LA, Tombal B. Prognostic relevance of number and bilaterality of positive surgical margins after radical prostatectomy. *World J Urol* 2012;30(1):105–10.
- [46] Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 2010;34(7):994–1001.
- [47] Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 2010;76(5):1206–9.
- [48] Walsh PC. Re: the Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *J Urol* 2011;185(2):516–7.
- [49] 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.
- [50] Roche JB, Malavaud B, Soulie M, Cournot M, Game X, Mazerolles C, et al. Cancer de la prostate de stade pT3 après prostatectomie totale: étude rétrospective de 246 cas [Pathological stage T3 prostate cancer after radical prostatectomy: a retrospective study of 246 cases]. *Prog Urol* 2008;18(9):586–94.
- [51] Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004;100(12):2655–63.
- [52] Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243(1):28–53.
- [53] Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22(10):2201–10.
- [54] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845–52.
- [55] McClure TD, Margolis DJ, Reiter RE, Sayre JW, Thomas MA, Nagarajan R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology* 2012;262(3):874–83.
- [56] Bastide C, Soulie M, Davin JL, Rossi D. Marges après prostatectomie totale: aspects techniques et valeur pronostique [Surgical margins after radical prostatectomy: technical aspects and prognostic value]. *Prog Urol* 2007;17(2):182–8.
- [57] Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol* 2010;183(4):1360–5.
- [58] Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010;184(6):2291–6.

- [59] Albadine R, Hyndman ME, Chaux A, Jeong JY, Saab S, Tavora F, et al. Characteristics of positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy, open retropubic radical prostatectomy, and laparoscopic radical prostatectomy: a comparative histopathologic study from a single academic center. *Hum Pathol* 2012;43(2):254–60.
- [60] Ficarra V, Novara G, Secco S, D'Elia C, Boscolo-Berto R, Gardiman M, et al. Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182(6):2682–8.
- [61] Magheli A, Gonzalzo ML, Su LM, Guzzo TJ, Netto G, Humphreys EB, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011;107(12):1956–62.
- [62] Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol* 2011;59(1):1–6.
- [63] Koutlidis N, Mourey E, Champigneulle J, Mangin P, Cormier L. Robot-assisted or pure laparoscopic nerve-sparing radical prostatectomy: what is the optimal procedure for the surgical margins? A single center experience. *Int J Urol* 2012;19(12):1076–81.
- [64] Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24(12):2003–15.
- [65] Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1–15.
- [66] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037–63.
- [67] Poulakis V, de Vries R, Dillenburg W, Altmansberger HM, Becht E. Laparoscopic radical prostatectomy: impact of modified apical and posterolateral dissection in reduction of positive surgical margins in patients with clinical stage T2 prostate cancer and high risk of extracapsular extension. *J Endourol* 2006;20(5):332–9.
- [68] Tewari AK, Srivastava A, Mudaliar K, Tan GY, Grover S, El Douaihy Y, et al. Anatomical retro-apical technique of synchronous (posterior and anterior) urethral transection: a novel approach for ameliorating apical margin positivity during robotic radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;106(9):1364–73.
- [69] Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;60(2):320–9.
- [70] Nelles JL, Freedland SJ, Presti Jr JC, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Impact of nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(2):172–6.
- [71] Moore BM, Savdie R, PeBenito RA, Haynes AM, Matthews J, Delprado W, et al. The impact of nerve sparing on incidence and location of positive surgical margins in radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;109(4):533–8.
- [72] Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim IY. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Endourol* 2009;23(9):1479–84.
- [73] Stolzenburg JU, Kallidonis P, Do M, Dietel A, Hafner T, Rabenalt R, et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology* 2010;76(3):743–8.
- [74] Arroua F, Toledano H, Gaillet S, Saidi A, Breton X, Delaporte V, et al. Prostatectomie radicale avec conservation du col vésical : marges chirurgicales et continence urinaire [Radical prostatectomy with bladder neck preservation: surgical margins and urinary continence]. *Prog Urol* 2008;18(5):304–10.
- [75] Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR. Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol* 2001;165(3):815–8.
- [76] Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, Soukup JR, Lipsitz SR, Prasad SM, et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2009;56(6):972–80.
- [77] Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganeli A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(7):508–13.
- [78] van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, Gomez JL, Cusan L, Labrie F. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999;53(3):523–9.
- [79] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170(3):791–4.
- [80] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on neoadjuvant treatment of prostate cancer. Eur Urol* 2000;38(6):706–13.
- [81] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4) [CD006019].
- [82] Boonsirikamchai P, Kaur H, Kuban DA, Jackson E, Hou P, Choi H. Use of maximum slope images generated from dynamic contrast-enhanced MRI to detect locally recurrent prostate carcinoma after prostatectomy: a practical approach. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(3):W228–36.
- [83] Graute V, Jansen N, Ubleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(2):271–82.
- [84] Oesterling JE, Epstein JI, Walsh PC. Long-term autopsy findings following radical prostatectomy. *Urology* 1987;29(6):584–8.
- [85] Naya Y, Okihara K, Evans RB, Babaian RJ. Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2005;66(2):350–5.
- [86] Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3199–205.
- [87] Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1991;68(11):2370–7.
- [88] 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.

- [89] Thompson Jr IM, 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.
- [90] 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 follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956–62.
- [91] Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, De Reijke TM, et al. 10-year results of adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy in pT3N0 prostate cancer (EORTC 22911). 52nd Annual Meeting of the American-Society-For-Radiation-Oncology San Diego, CA, Oct 31–Nov 04, 2010. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S29.
- [92] Spahn M, Briganti A, Capitanio U, Kneitz B, Gontero P, Karnes JR, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy followed by adjuvant androgen deprivation in patients with clinical high risk prostate cancer and pT3 surgical margin positive disease. *J Urol* 2012;188(1):84–90.
- [93] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74.
- [94] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.
- [95] Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 2001;91(8):1414–22.
- [96] Agoua NG, Vian E, Dumoulin M, Blanchet P. Résultats de la radiothérapie de rattrapage pour récurrence biologique après prostatectomie radicale dans la population africaine-caribéenne de la Guadeloupe [Salvage radiotherapy outcomes for biochemical recurrence following radical prostatectomy among the African-Caribbean population of Guadeloupe]. *Prog Urol* 2013;23(2):128–36.
- [97] King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):346–50.
- [98] Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155.
- [99] Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006;176(3):985–90.
- [100] Shipley W, Hunt D, Lukka H, Major P, Heney NM, Grignon D, et al. Initial Report of RTOG 9601: a phase III trial in prostate cancer: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3, No disease, and elevated PSA levels. *ASTRO 2010* 2010;78(3):S27.
- [101] Trabelsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008;72(6):1298–302 [discussion 302-4].
- [102] Ost P, De Troyer B, Fonteyne V, Oosterlinck W, De Meerleer G. 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):1316–22.
- [103] Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H, et al. RADICALS (radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(3):167–71.
- [104] King CR. Adjuvant versus salvage radiotherapy after prostatectomy: the apple versus the orange. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1045–6.
- [105] Richaud P, Sargos P, Henriques de Figueiredo B, Latorzeff I, Mongiat-Artus P, Houede N, et al. Radiothérapie postopératoire des cancers de la prostate [Postoperative radiotherapy of prostate cancer]. *Cancer Radiother* 2010;14(6–7):500–3.
- [106] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9.
- [107] Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166(6):2208–15.
- [108] Spahn M, Weiss C, Bader P, Strobel P, Gerharz EW, Kneitz B, et al. Long-term outcome of patients with high-risk prostate cancer following radical prostatectomy and stage-dependent adjuvant androgen deprivation. *Urol Int* 2010;84(2):164–73.
- [109] Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, Swanson GP, Wood DPJ, et al. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2040–5.