



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Complications des traitements multimodaux

## Toxicity of multimodal regimens in prostate cancer

### C. Hennequin

*Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris France*

#### MOTS CLÉS

Cancer  
de la prostate ;  
Prostatectomie ;  
Radiothérapie  
externe ;  
Curiethérapie ;  
Hormonothérapie

#### Résumé

Les traitements multimodaux, c'est-à-dire qui associent plusieurs approches thérapeutiques, prennent une place de plus en plus importante dans le cancer de la prostate, en particulier dans les formes localisées à haut risque. On peut distinguer :

– La chirurgie suivie d'une irradiation, adjuvante ou de rattrapage précoce. Le bénéfice de cette approche reste à démontrer ; par contre, plusieurs analyses prospectives tendent à montrer une fréquence accrue de séquelles, en particulier urinaires, quand elle est employée.

– La radiothérapie (RT) associée à l'hormonothérapie, qui a démontré un bénéfice significatif en survie globale dans plusieurs essais randomisés. Là encore, une altération de la qualité de vie est constamment retrouvée, en particulier en comparant avec l'irradiation exclusive. L'association d'une hormonothérapie doit être bien pesée et n'être proposée qu'aux formes à haut risque. Sa durée doit être également minimisée.

– Il n'y a pour l'instant aucune indication à associer l'hormonothérapie à la chirurgie en l'absence d'atteinte ganglionnaire.

– La combinaison d'une RT externe et d'une curiethérapie apparaît prometteuse, mais expose également à un risque plus élevé de toxicité urinaire.

En conclusion, les approches multimodales majorent les effets secondaires par rapport à la chirurgie ou à la RT délivrées isolément. Leurs indications doivent être discutées avec le patient après évaluation du rapport bénéfices/risques.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Prostate cancer;  
Prostatectomy;  
External beam  
radiotherapy;  
Brachytherapy;

#### Summary

Multimodal regimens consist in more than one treatment to treat localized prostate cancer. They are now proposed routinely for high-risk diseases. Different approaches could be defined:

– Surgery, followed by adjuvant or salvage radiotherapy. However, the improvement of this approach on overall survival had to be demonstrated. Several retrospective studies showed that late effects, particularly urinary sequelae, are more frequent with this treatment combination compared to surgery or radiotherapy given alone.

Correspondance.

Adresse e-mail : christophe.hennequin2@aphp.fr (C. Hennequin).

## Androgen-deprivation therapy

- Radiotherapy combined with androgen-deprivation therapy (ADT) improved overall survival over radiotherapy alone or ADT alone in several randomized trials. However, alteration of quality of life is systematically reported in these trials, mostly due to ADT. Benefit of ADT must be weighted against its toxicity. Its duration must be also personalized.
  - Today, there is no indication to associate ADT to surgery, except in the case of positive nodes.
  - Combination of external beam radiotherapy and brachytherapy seems promising, but could lead to more frequent and severe urinary side effects.
- In conclusion, multimodal regimens increase the risk of side effects compared to surgery or radiotherapy alone. Indications of these approaches must be discussed with the patients after a careful evaluation of the benefit/risk ratio.
- © 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La prise en charge des formes localement avancées du cancer de la prostate nécessite dans certains cas une approche multimodale. Les bénéfices de cette approche multimodale doivent être évalués sur les critères cliniquement pertinents que sont la survie globale, la survie spécifique et la survie sans métastases.

Si une irradiation est décidée, l'association à une déprivation androgénique (DA) doit être la règle dans le cadre des formes agressives. Si la chirurgie est la première arme thérapeutique, une RT adjuvante ou de rattrapage est parfois nécessaire, au vu des constatations histologiques ou de l'évolution du *Prostate Specific Antigen* (PSA). Les toxicités et séquelles secondaires à ce type d'approche sont différentes et souvent plus fréquentes que celles observées après une seule modalité thérapeutique. Elles doivent être intégrées au processus de choix thérapeutique, faisant préférer une approche multimodale à une thérapeutique unique. La survenue de complications urinaires, sexuelles ou digestives est une des principales causes de regret sur le choix thérapeutique rapportées par les patients [1].

Le médecin sous-estime souvent les effets secondaires de ses traitements, en particulier dans le cancer de la prostate [2]. L'évaluation du retentissement des traitements est au mieux réalisée par le patient lui-même via un certain nombre de questionnaires validés (*Patient Reported Outcomes* [PRO]). Pour le cancer de la prostate, par exemple, le score *Expanded Prostate cancer Index Composite* (EPIC) est largement utilisé par les auteurs américains [3].

La plupart des patients traités pour des formes localisées vont être guéris de leur maladie, même en cas de tumeur dite « agressive ». Ils vont vivre avec leurs séquelles, et ce sont elles qui vont déterminer la qualité de vie des patients. Il importe donc de les connaître, d'informer le patient de leur possible survenue et de décider avec lui de la modalité thérapeutique appropriée au profil du patient.

## Chirurgie suivie de RT

Le bénéfice de la RT adjuvante, c'est-à-dire réalisée en postopératoire immédiat, n'a démontré son intérêt sur la survie sans métastases ou globale que dans une seule étude, qui incluait 34 % de patients avec un PSA détectable [4].

La RT de rattrapage (Salvage RT [SRT]) est classiquement indiquée en cas de récurrence biologique après prostatectomie. Cependant, son impact sur la survie reste à démontrer. En

analysant les séries de récurrence biologique postopératoires, la SRT peut ou non avoir un impact sur la survie globale [5]. Elle est d'autant plus efficace (sur le plan biologique) qu'elle est délivrée précocement. Cette irradiation précoce (avec un taux de PSA < 0,5 ng/mL) pourrait améliorer les survies sans métastases et spécifiques [6].

Le débat n'est pas tranché entre RT adjuvante ou différée précoce. La plupart des séries rétrospectives ne mettent pas en évidence de différence [7]. Des essais randomisés sont en cours qui permettront de répondre à cette question.

C'est dire l'importance de l'évaluation de la toxicité de cette irradiation postopératoire pour mieux en définir ses indications.

## RT adjuvante

La chirurgie par elle-même induit de manière significative un risque d'incontinence et de détérioration de la fonction sexuelle [8].

Dans les trois principaux essais de RT adjuvante, on note de manière systématique une augmentation du risque de toxicité. Dans l'essai du Southwest Oncology Group (SWOG) (Thompson, 2006), le risque d'incontinence totale passe de 2,8 à 6,5 %, celui de sténose urétrale de 9,5 à 17,8 % et de rectite de 0 à 3,3 %. De même, dans les essais de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Bolla, 2005) et de l'ARO [9], le risque de grade 2 ou 3 est significativement augmenté. Une analyse partielle dans le cadre de l'essai EORTC ne montrait pas de différence sur l'incontinence postopératoire [10].

Dans une série de 361 patients, le taux de récupération d'une continence urinaire à 3 ans est de 87 % après chirurgie seule et de 59 % en cas de RT adjuvante [11]. Chez 2 190 patients traités par chirurgie seule, RT adjuvante ou RT de rattrapage, les taux de récupération de la fonction sexuelle à 3 ans sont respectivement de 35, 29 et 11,6 % et de récupération d'une continence urinaire de 70,7, 59 et 42,2 %, en défaveur donc de la RT adjuvante [12].

En utilisant les PROs, une altération des fonctions urinaires, digestives et sexuelles est à mettre sur le compte de la RT adjuvante [13]. Il semble important pour minimiser ces complications de retarder la RT et en particulier d'attendre l'amélioration de la continence urinaire. De même, les patients irradiés dans les 7 mois suivant la chirurgie ont une diminution de leur score sexuel en comparaison de ceux irradiés après 7 mois [14].

## RT de rattrapage

Les toxicités rapportées de la SRT sont modérées : dans une revue générale regroupant 13 séries, le taux de toxicité de grade  $\geq 3$  variait de 0 à 9 % pour les complications digestives et de 1 à 11 % pour les complications urinaires [15].

Dans une étude prospective comparant deux niveaux de dose (64 Gy vs 70 Gy), une toxicité aiguë urinaire de grade  $\geq 2$  est observée dans 13,6 et 18,3 %, respectivement [16]. La survenue d'une toxicité tardive, tant urinaire que digestive, semble également dépendre de la dose [15].

Le bénéfice de la RT conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) dans ce contexte reste discuté. Certaines séries plaident pour une meilleure tolérance urinaire et sexuelle.

Même si l'incidence de ces toxicités paraît faible, globalement, une altération des fonctions urinaires et sexuelles est rapportée après SRT. Dans une étude danoise regroupant 419 patients, on note que les patients ayant reçu une RT de rattrapage ont plus fréquemment une altération sévère de la fonction urinaire (évalués par le questionnaire danois DAN-PSS) que ceux traités par chirurgie seule ; les symptômes décrits sont essentiellement l'incontinence, les urgences et la pollakiurie [17]. Dans une étude hollandaise, comparant 1 005 patients opérés à 241 patients opérés et irradiés, la récupération des fonctions urinaires, sexuelles et digestives était significativement moins bonne après SRT [14]. Une étude réalisée sur l'État de l'Ontario montre que les patients traités par chirurgie suivie de RT nécessitent une intervention urologique dans 42,4 % des cas, contre 17,5 % pour la chirurgie seule et 27,0 % pour la RT seule [18]. Enfin, dans une large étude épidémiologique (*Surveillance, Epidemiology and End Results* [SEER] database), l'analyse des incidences de survenue d'une toxicité urinaire sévère à 10 ans est la plus élevée lors de l'association prostatectomie suivie de radiothérapie (Tableau 1) [19]. Même en RCMI, on note une détérioration significative du score urinaire EPIC chez 12,5 % des patients après RT adjuvante ou de rattrapage [20].

**Tableau 1.** Incidence des sténoses urétrales ou du col vésical selon la modalité thérapeutique à 10 ans – analyse de la database SEER [19].

Technique	Nombre de patients	Incidence (%)
Prostatectomie	26 970	19
Prostatectomie suivie de radiothérapie	1 557	26
Radiothérapie avec boost par curiethérapie	11 385	19
Curiethérapie	14 259	12
Radiothérapie	44 318	10
Contrôle	144 816	7

Dans une étude portant sur 742 patients, les facteurs significativement associés à la survenue d'une toxicité urinaire tardive après SRT étaient une toxicité urinaire aiguë, l'irradiation pelvienne, l'âge et l'hypertension [21]. Il semble également que le volume vésical recevant plus de 70 Gy soit corrélé à la survenue d'une incontinence [22].

Qualitativement, les principales complications sont la majoration de l'incontinence et la survenue d'une sténose urétrale. Dans une série récente, on note 10 sténoses urétrales nécessitant des dilatations sur 54 patients traités à la dose de 70,2 Gy [23]. La prise en charge des sténoses urétrales repose sur des gestes endoscopiques (dilatations et/ou résections). Ces gestes doivent être le plus limité possible car ils sont la principale source d'incontinence urinaire.

L'impact sur la fonction sexuelle n'est également pas à négliger mais semble cependant modéré.

En conclusion, même si la toxicité de la RT de rattrapage est faible, elle majore les complications de la chirurgie et altère la qualité de vie chez un certain nombre de patients. Son indication doit donc être pesée au cas par cas, en fonction du bénéfice potentiel attendu.

## RT et approche multimodale

La RT induit dans un certain nombre de cas des complications urinaires, à type de syndrome obstructif/irritatif ainsi que digestives (rectite radique) ou sexuelles (dysfonction érectile) [8]. Cependant, la fréquence de ces complications a clairement diminué avec les améliorations technologiques, et en particulier la RCMI. C'est en particulier le cas des rectites radiques sévères, qui se voient de moins en moins [24].

Dans les séries prospectives les plus récentes, les taux de toxicité de grade 3-4 sont très faibles (Tableau 2). L'altération de la fonction sexuelle est fréquente et pourrait être prévenue par l'administration préventive de sildénafil [25].

## RT et hormonothérapie

L'association d'une DA à la RT a clairement montré son intérêt dans les formes localement avancées et à haut risque avec un bénéfice en survie de plus de 10 %. Elle semble également indiquée en association avec la SRT, en particulier quand le taux de PSA pré-SRT est supérieur à 0,7 ng/ml [27].

La DA ne semble pas majorer les taux de toxicité urinaire ou digestive de l'irradiation. Il a même été rapporté qu'elle pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de la toxicité urinaire ou digestive : une analyse post-hoc des essais randomisés du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) montre que les taux de toxicité urinaire tardive de grade 3 ou plus sont de 9, 5 et 6 %, respectivement pour la RT seule, ou associée à une hormonothérapie courte ou à une hormonothérapie longue [26]. Pour la toxicité digestive, les chiffres sont de 4, 1 et 3 %. En analyse multivariée, la DA sort significativement associée à une moindre fréquence des toxicités.

Par contre, la DA altère de manière notable et prolongée la fonction sexuelle, et la qualité de vie en général [28]. Dans une étude prospective, où les patients étaient majoritairement irradiés par RCMI, le taux d'érections satisfaisantes à 24 mois diminuait de 12,5 % en cas d'irradiation exclusive,

**Tableau 2.** Toxicité de la RT grade  $\geq 3$  : séries prospectives évaluant la RT hypofractionnée délivrée en modulation d'intensité.

	Toxicité urinaire (%)		Toxicité digestive (%)	
	Bras normofractionné	Bras hypofractionné	Bras normofractionné	Bras hypofractionné
CHHiP [54]	6	5	3	3
HYPRO [55]	12,9	19,0	2,6	3,3
PROFIT [56]	2,2	3,0	2,9	1,5

contre 35,6 % si une DA courte était ajoutée à l'irradiation [29]. De même, dans l'étude randomisée du RTOG, comparant RT avec ou sans une hormonothérapie courte (4 mois), le nombre de patients avec une fonction érectile satisfaisante était de 31 % dans le groupe RT vs 21 % dans le groupe RT + DA ( $p = 0,004$ ) [30].

*A contrario*, l'adjonction d'une irradiation à une hormonothérapie longue n'a qu'un très faible impact sur la qualité de vie : à 3 ans, aucune différence n'est retrouvée entre les patients traités par DA seule et ceux ayant reçu une irradiation [31].

Par ailleurs, la survenue de complications cardiaques ou osseuses peut être envisagée, en particulier en cas d'hormonothérapie longue. Cependant, dans une méta-analyse des essais publiés comparant RT avec ou sans DA, aucune majoration de la mortalité cardiaque n'a été retrouvée [32]. *A contrario*, dans un essai randomisé comparant une irradiation exclusive ou combinée à une hormonothérapie courte de 6 mois, on notait chez les patients avec des comorbidités sévères une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire [33].

Les DA de longue durée sont également probablement moins bien tolérées que celles inférieures à 6 mois. Dans l'essai de l'EORTC comparant une DA de 6 mois vs 36 mois, il n'y a pas de différence sur les scores de qualité de vie globaux entre les deux bras, mais on relève une qualité de vie sexuelle plus altérée après une DA longue [34]. Dans l'étude canadienne comparant 18 et 36 mois, même si les scores globaux de qualité de vie restent identiques, on note une détérioration significative des scores dans plusieurs domaines dans le bras 36 mois : physique, sexuel, social, émotionnel et la fatigue [35]. On peut s'interroger, au vu de ces résultats, de la pertinence des scores globaux de qualité de vie dans le cancer de la prostate localisé.

Les effets secondaires de l'hormonothérapie sont bien connus. Les moyens permettant de les combattre ont fait l'objet de plusieurs essais prospectifs et peuvent être résumés ainsi [36] :

- Les bouffées de chaleur peuvent être combattues par plusieurs moyens : la venlafaxine, l'acétate de cyprotérone, la médroxyprogestérone, et l'acupuncture. L'acétate de cyprotérone à la dose de 100 mg/jour semble être le plus efficace.
- La fatigue est une plainte très fréquente des patients sous DA. Elle est significativement diminuée par l'exercice physique : des programmes de rééducation par le sport se mettent en place dans plusieurs centres en France [39].

- La déminéralisation osseuse, en cas d'hormonothérapie longue, doit être prévenue. Les recommandations françaises sur ce sujet ont été publiées en 2019 [37]. Une ostéodensitométrie est à réaliser systématiquement en début de traitement, afin d'évaluer le capital osseux du patient. Une supplémentation en vitamine D est indiquée en cas de déficit. Il est recommandé d'évaluer les sources alimentaires de calcium (laitages) et de ne supplémenter que si cet apport alimentaire est faible.
- En cas d'ostéoporose avérée : antécédent de fracture ou T-score  $\leq -2,5$  sur un des deux points de mesure (rachis, fémur), ou de risque élevé de fracture (T-score  $\leq -1,5$  et facteurs de risque tels que corticothérapie, indice de masse corporelle  $\leq 19 \text{ kg/m}^2$ , âge  $\geq 75$  ans), un traitement spécifique est à mettre en œuvre. Les bisphosphonates, le dénosumab et le torémifène pourraient être utilisés. Ce dernier n'est pas disponible en France. Le dénosumab est autorisé dans cette indication : il a démontré dans un essai randomisé une augmentation significative de la densité osseuse et une diminution du nombre de fractures. Cependant, il n'est pas remboursé à 100 %. Seuls les bisphosphonates oraux, alendronate et risédronate, ou bien l'acide zolédronique sont disponibles et remboursés.
- Les complications métaboliques de l'hormonothérapie comprennent la survenue d'un diabète et d'une dyslipidémie. Leur prise en charge n'est pas spécifique. L'exercice physique doit être conseillé, car il améliore significativement les paramètres métaboliques.
- L'impact de ces complications métaboliques sur la survenue de complications cardio-vasculaires est, comme nous l'avons dit, discuté. Il est cependant probable que les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire sont à plus haut risque que les autres et doivent être particulièrement surveillés [38].
- Concernant la dysfonction érectile, conséquence de l'hypotestostéronémie, il n'y a pas de médications réellement performantes, quoique certains auteurs aient rapporté une certaine efficacité des injections intracaverneuses d'alprostadil associées aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.
- La gynécomastie s'observe essentiellement avec le bicalutamide à la dose de 150 mg. Le tamoxifène à la dose de 20 mg/jour permet une régression dans un nombre non négligeable de cas et apparaît plus efficace que l'irradiation [40]. La possibilité d'adjoindre à la radiohormonothérapie a été évaluée dans plusieurs essais randomisés, mais aucun n'a permis de proposer cette approche en routine.

Dans l'essai GETUG 12, une chimiothérapie première par docétaxel et estramustine (4 cycles) avant une chirurgie ou une radiohormonothérapie (87 % des cas) [41]. Les survies sans récurrence à 8 ans furent de 62 % avec la chimiothérapie contre 50 % sans chimiothérapie ( $p = 0,017$ ) sans bénéfice en survie globale. La toxicité aiguë de l'irradiation n'a pas été majorée par la chimiothérapie. Il n'a pas été signalé d'augmentation de la toxicité tardive dans le bras chimiothérapie.

L'essai RTOG 0521 a randomisé après RT une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de docétaxel [42]. Les survies globales à 6 ans avec et sans chimiothérapie furent de 86 et 80,6 %, avec un  $p = 0,034$ , mais avec un test unilatéral, les survies spécifiques de 93,4 et 92 % ( $p = 0,18$ ). Il n'y a pas eu de différence de toxicité entre les 2 bras, hormis la toxicité hématologique, plus fréquente avec le docétaxel.

Au total, l'adjonction d'une chimiothérapie à une radiohormonothérapie longue apparaît faisable, sans majoration excessive de la toxicité. Son intérêt, comme déjà signalé, reste très discuté et cette combinaison ne doit pas être proposée en routine.

## RT et curiethérapie

Une approche de plus en plus proposée, et qui entre dans le cadre général de l'augmentation de la dose, est celle de réaliser, après une première partie de traitement de RT externe, un complément de dose (boost) par curiethérapie, que ce soit à bas (LDR) ou haut débit de dose (HDR). Pour l'instant, un seul essai randomisé a montré un bénéfice en contrôle biochimique par rapport à une irradiation externe seule [43].

Dans cet essai, les patientes recevaient tous une DA de 1 an et soit une irradiation externe à la dose de 78 Gy soit une combinaison de RT externe (46 Gy) suivie d'une curiethérapie par iode-125 (115 Gy). On note une fréquence significativement plus élevée de toxicité urinaire aiguë et tardive dans le bras curiethérapie : à 5 ans, les taux de toxicité urinaire de grade 3 sont de 18,4 % vs 5,2 % [44]. Ces toxicités sont essentiellement des sténoses urétrales et la survenue d'une incontinence. En termes de complications digestives, les fréquences des toxicités de grade  $\geq 3$  sont à 5 ans de 8,1 et 3,2 %, différence non significative. Cela se traduit par des scores inférieurs dans les domaines de la santé physique, urinaire et sexuelle [45].

Clairement, la combinaison de RT externe et de curiethérapie LDR apparaît moins bien tolérée que la RT externe seule. Certains auteurs rapportent des toxicités moins fréquentes quand la curiethérapie est réalisée HDR [46,47]. Cependant, dans une étude épidémiologique de la base SEER, le taux de toxicité urinaire pour les groupes RT externe avec curiethérapie LDR ou HDR apparaît identique (à 8 ans, 22,1 % vs 26,6 %) [48]. De même, certaines séries mettent en évidence une plus grande toxicité de la combinaison RT et curiethérapie HDR en comparaison de la RT externe seule ou de la curiethérapie LDR seule [49].

La prise en charge des complications urinaires reste délicate. La nécessité de réaliser des gestes endoscopiques de désobstruction est la principale source d'incontinence. L'indication d'un traitement endoscopique doit donc être mûrement réfléchi et celui-ci doit être prudent.

Le boost par curiethérapie n'a, pour l'instant, démontré qu'un bénéfice en termes de contrôle biochimique, sans impact sur la survie sans métastases ou globale. Il expose par contre à des toxicités plus fréquentes que la RT externe seule. Il devrait donc être réservé à des cas bien spécifiques, après information du patient.

## Approche multimodale dans les formes à haut risque

L'approche multimodale consiste à associer plusieurs modalités. Ainsi, dans les formes à haut risque, le patient pourra être opéré, recevoir une DA adjuvante du fait d'une atteinte ganglionnaire et une RT adjuvante ou de rattrapage en cas de marges positives ou de récurrence biologique.

Le bénéfice de cette approche combinant chirurgie et RT reste à démontrer et fait l'objet d'une étude randomisée en cours (SPGC-15) [50]. Par contre, sa toxicité est indéniable, combinant les complications potentielles de la chirurgie à celle de la RT ou de l'hormonothérapie.

Dans ces formes à haut risque, l'intérêt principal de la chirurgie est de pouvoir être réalisée seule, sans être tributaire des complications de l'hormonothérapie, ni de celles de l'irradiation adjuvante. L'association des trois armes thérapeutiques est probablement la combinaison qui donne le plus d'effets secondaires pour, encore une fois, un bénéfice à démontrer. En particulier, il est probablement intéressant chez de nombreux patients de pouvoir se passer d'une hormonothérapie longue. Ceci n'a de sens qu'en l'absence d'atteinte ganglionnaire, seule indication à ce jour d'une hormonothérapie adjuvante après chirurgie. Cependant, si l'atteinte ganglionnaire est minime ( $\leq 2$  ganglions atteints sur un curage extensif), il semble possible d'omettre cette hormonothérapie.

Ainsi, la chirurgie ne devrait pas être proposée quand, manifestement, elle ne pourra pas être complète et nécessitera une irradiation complémentaire. D'où l'importance de l'analyse de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) préopératoire, qui peut parfois montrer des extensions extracapsulaires majeures, au-delà d'une exérèse chirurgicale raisonnable. On sait ainsi que près de 40 % des patients avec une lésion classée pT3 R1 sur la pièce opératoire auront une récurrence biochimique, en particulier ceux avec un score ISUP  $\geq 3$  [51]. L'objectif de toute chirurgie carcinologique est d'être R0, permettant ainsi d'éviter une RT postopératoire, source de complications et d'altérations de la qualité de vie.

De nombreuses analyses rétrospectives ont comparé chirurgie, RT avec ou sans hormonothérapie ou bien l'association RT et curiethérapie [49,50]. Toutes sont soumises à de nombreux biais, en particulier sur les caractéristiques des lésions classées T3 incluses dans ces analyses, sur le score de Gleason ou d'autres facteurs confondants, tels que l'âge ou les comorbidités. Le fait de choisir une approche plus agressive telle que la chirurgie ou la curiethérapie implique une sélection des patients sur des critères qui ne sont pas toujours systématisables. Seul un essai randomisé pourra répondre à la question, comme cela a été fait dans les formes moins avancées par l'essai Protect. Il faut donc inclure dans l'essai SPGC-15 qui devrait s'ouvrir en France pour pouvoir valider l'approche multimodale, source de séquelles plus fréquentes que chacune des modalités utilisées séparément.

## Liens d'intérêts

C. Hennequin : consultant pour : Astellas, Bouchara, Ipsen, Janssen, Pfizer, Roche.

## Remerciements

Cet article fait partie du numéro supplément *Cancer de la prostate – Optimisation des traitements des tumeurs agressives* réalisé avec le soutien institutionnel d'Ipsen.

## Références

- [1] Hoffman RM, Lo M, Clark JA, et al. Treatment Decision Regret Among Long-Term Survivors of Localized Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2306-14.
- [2] Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, et al. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. *J Urol* 2013;189:S59-65; discussion S.
- [3] Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56(6):899-905.
- [4] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, 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.
- [5] Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760-9.
- [6] Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3864-71.
- [7] Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2017;71(6):886-93.
- [8] Avila M, Patel L, Lopez S, et al. Patient-reported outcomes after treatment for clinically localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;66:23-44.
- [9] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, 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.
- [10] Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, 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.
- [11] Suardi N, Gallina A, Lista G, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(3):546-51.
- [12] Zaffuto E, Gandaglia G, Fossati N, et al. Early Postoperative Radiotherapy is Associated with Worse Functional Outcomes in Patients with Prostate Cancer. *J Urol* 2017;197(3 Pt 1):669-75.
- [13] Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, 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.
- [14] van Stam MA, Aaronson NK, Pos FJ, et al. The Effect of Salvage Radiotherapy and its Timing on the Health-related Quality of Life of Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2016;70(5):751-7.
- [15] Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, 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):837-44.
- [16] Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4158-66.
- [17] Ervandian M, Hoyer M, Petersen SE, et al. Late urinary morbidity and quality of life after radical prostatectomy and salvage radiotherapy for prostate cancer. *Scand J Urol* 2017;51(6):457-63.
- [18] Wallis CJ, Cheung P, Herschorn S, et al. Complications following surgery with or without radiotherapy or radiotherapy alone for prostate cancer. *Br J Cancer* 2015;112(6):977-82.
- [19] Jarosek SL, Virnig BA, Chu H, et al. Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. *Eur Urol* 2015;67(2):273-80.
- [20] van Gysen KL, Kneebone AB, Guo L, et al. Health-related quality of life using intensity-modulated radiation therapy for post-prostatectomy radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57(1):89-96.
- [21] Cozzarini C, Fiorino C, Da Pozzo LF, 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.
- [22] Son CH, Melotek JM, Liao C, et al. Bladder dose-volume parameters are associated with urinary incontinence after postoperative intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):e179-e85.
- [23] Safdieh JJ, Schwartz D, Weiner J, et al. Long-term tolerance and outcomes for dose escalation in early salvage post-prostatectomy radiation therapy. *Radiat Oncol J* 2014;32(3):179-86.
- [24] Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307(15):1611-20.
- [25] Zelefsky MJ, Shasha D, Branco RD, et al. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2014;192(3):868-74.
- [26] Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):437-41.
- [27] Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417-28.
- [28] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250-61.
- [29] Gay HA, Sanda MG, Liu J, et al. External Beam Radiation Therapy or Brachytherapy With or Without Short-course Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy: Results of a Multicenter, Prospective Study of Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):304-17.
- [30] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107-18.

- [31] Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2151-7.
- [32] Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306(21):2359-66.
- [33] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, et al. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291-3.
- [34] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516-27.
- [35] Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432-41.
- [36] Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67(5):825-36.
- [37] Briot K, Paccou J, Beuzeboc P, et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine* 2019;86(1):21-8.
- [38] Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302(8):866-73.
- [39] Shephard RJ. Physical Activity and Prostate Cancer: An Updated Review. *Sports Med* 2017;47(6):1055-73.
- [40] Perdoni S, Autorino R, De Placido S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):295-300.
- [41] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787-94.
- [42] Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1159-68.
- [43] Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):275-85.
- [44] Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):286-95.
- [45] Rodda S, Morris WJ, Hamm J, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):581-9.
- [46] Chapet O, Bossi A, Horn S, et al. [Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer]. *Cancer Radiother* 2017;21(6-7):473-7.
- [47] Mendez LC, Morton GC. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):357-70.
- [48] Tward JD, Jarosek S, Chu H, et al. Time Course and Accumulated Risk of Severe Urinary Adverse Events After High- Versus Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy With or Without External Beam Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1443-53.
- [49] Freiburger C, Berneking V, Vogeli TA, et al. Quality of life up to 10 years after external beam radiotherapy and/or brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2018;17(3):517-23.
- [50] Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018;1-8.
- [51] Karl A, Buchner A, Tympner C, et al. Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margin – A multicenter study. *Radiother Oncol* 2015;116(1):119-24.
- [52] Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, et al. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1192-8.
- [53] Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA* 2018;319(9):896-905.
- [54] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016.
- [55] Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464-74.
- [56] Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884-90.