

CANCER DE LA PROSTATE

X. REBILLARD, A. VILLERS,

**A. RUFFION, P. BEUZEBOC, A. SOULIE, P. RICHAUD,
B. BARRE, P. ESCHWEGE, E. FONTAINE, V. MOLINIE,
J.L. MOREAU, M. PENEAU, V. RAVERY, F. STAERMAN**

Cancer de la Prostate

X. REBILLARD, A. VILLERS,

A. RUFFION, P. BEUZEBOC, A. SOULIE, P. RICHAUD, B. BARRE, P. ESCHWEGE,
E. FONTAINE, V. MOLINIE, J.L. MOREAU, M. PENEAU, V. RAVERY, F. STAERMAN

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer en incidence le plus fréquent chez l'homme. En France, en 1995, le nombre de nouveaux cas par an est de 27 500. Il représente 25 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 75 pour 100 000 mais le taux de mortalité n'est que de 16.

Avec environ 10 000 décès chaque année soit 10 % de l'ensemble des décès par cancers, ce cancer se situe au deuxième rang des causes de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon. Bien qu'il n'intéresse que les hommes, il est la 4^{ème} cause de décès par cancer pour l'ensemble de la population.

C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant 50 ans (0,3 %) et 45 % des cas sont diagnostiqués après 75 ans.

L'utilisation du dosage de PSA comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce où un traitement à visée curative est possible et efficace (1).

Le bilan de stadification différencie les tumeurs localisées des tumeurs localement évoluées ou métastatiques. La recherche de facteurs pronostiques permet d'identifier les tumeurs à haut risque de récurrence.

Dans les formes évoluées, l'objectif des traitements proposés est l'amélioration de la survie puis de la qualité de vie après apparition de l'hormono-résistance.

Le PSA est l'outil principal du suivi.

CLASSIFICATION TNM 1997

La classification TNM 1997 de l'UICC est utilisée (58).

T Tumeur primitive

T0 : absence de tumeur primitive

T1 : tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie

- T1a < 5% du tissu réséqué

- T1b > 5% du tissu réséqué

- T1c découverte par élévation du PSA

Le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier T1a et T1b :

- T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason <7 ou absence de grade 4 ou 5

- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason >7 ou présence de grade 4 ou 5

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a atteinte d'un lobe

- T2b atteinte des deux lobes

T3: extension au-delà de la capsule

- T3a extension extracapsulaire

- T3b extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N Ganglion régionaux

N0 : absence de métastase ganglionnaire

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

M Métastases à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

- M1a ganglions non régionaux

- M1b os

- M1c autres sites

R Reliquat tumoral post opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont codées comme suit :

Rx : non évalué

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : reliquat microscopique (préciser focal ou étendu)

R2 : reliquat macroscopique

B. RECOMMANDATIONS

I. RECOMMANDATIONS SUR LE DÉPISTAGE ET/OU LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE INDIVIDUEL DU CANCER DE PROSTATE

Le dépistage du cancer de prostate par dosage du PSA a pour objectif la détection d'un cancer prostatique à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Le dépistage du cancer de prostate reste néanmoins un sujet de controverse et les recommandations sur ce dépistage varient d'un pays à l'autre.

Les conclusions de l'ANAES en 1998 ne recommandaient pas la mise en œuvre d'un dépistage national du cancer de prostate (8).

Plusieurs études prospectives internationales sont en cours, fondées sur la pratique d'un dosage sanguin du PSA parfois associé à la réalisation d'un toucher rectal. L'AFU s'est engagée dans une de ces études randomisées de dépistage. Leurs résultats ne sont pas encore disponibles (9, 10, 11, 12, 13).

L'Association Française d'Urologie recommande un dépistage du cancer de la prostate (en attente des résultats de ces études) selon des modalités et avec des conditions définies ci-dessous.

1. POURQUOI UN DÉPISTAGE ?

Seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. Un cancer de la prostate, diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4 s'il n'est pas traité.

Le stade de révélation du cancer est fortement corrélié à la valeur de PSA initiale.

Valeur du PSA ng/ml	Risque de cancer	Stade du cancer
3 à 7	25%	Très précoce et curable dans + de 8 cas/10
7 à 30	65%	Précoce, mais curable dans – de 5 cas/10
30 à 100	90%	Avancé non curable présence de métas ganglionnaires
100 à 1000	100%	Tardif non curable présence de métas osseuses

2. A QUI PROPOSER CE DÉPISTAGE ?

Ce dépistage s'adresse aux **hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans**, c'est-à-dire à ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

L'espérance de vie est de 13 années à 70 ans et de 10 années à 75 ans en France.

Ce chiffre moyen varie à l'échelon individuel en fonction de l'état de santé de chacun. Par exemple, un homme de 70 ans en bonne santé, sans maladie grave ou évolutive, a une espérance de vie de 15 années, alors qu'un homme présentant une maladie grave évolutive mal stabilisée (diabète, artérite...) a une espérance de vie plus réduite proche de 3 années.

Des éléments de mesure de la morbidité compétitive sont disponibles et il est possible d'en extraire une aide à la décision thérapeutique pour les patients présentant un cancer localisé de la prostate.

Les **hommes à risque** justifient un dépistage plus précoce à partir de 45 ans :

- 2 parents proches (ou plus) atteints de cancer de prostate (15).
- origines africaine ou antillaise.

3. COMMENT DÉPISTER ?

a) *Le toucher rectal*

Il reste indispensable car 15 % des cancers de prostate sont révélés par cet examen clinique alors que la valeur du PSA total est normale.

b) *Le PSA*

- **la prescription** : un dosage du PSA sérique total suffit en première intention.

L'élévation de la valeur du PSA total n'est pas spécifique du cancer. Une élévation est possible transitoirement en cas d'infection prostatique ou d'hypertrophie prostatique bénigne.

Le volume de la prostate ne doit pas expliquer à lui seul l'élévation du PSA.

Il existe une variabilité individuelle des valeurs de PSA à 2 dosages successifs pouvant atteindre 30% (21, 22).

Le dosage associé de la fraction libre du PSA ou du PSA complexé n'est pas indiqué en routine (24, 25, 26, 27).

Le rapport PSA libre/total est plus élevé en cas d'hypertrophie bénigne de prostate qu'en cas de cancer. Le rapport PSA libre/total augmente la valeur prédictive positive avec une sensibilité identique pour des valeurs de PSA total entre 4 et 10 ng/ml (28). Au delà d'un seuil de PSA libre/total de 25 %, les biopsies ne seraient pas justifiées.

La densité de PSA (fonction du volume prostatique) n'est pas validée pour discuter l'indication de biopsies.

Le dosage du PSA ultra sensible n'est pas utile pour le diagnostic. Il est intéressant dans certaines situations de suivi de cancers traités dans une option curative pour dépister précocement une rechute.

Les tables de valeurs de PSA ajustées à l'âge ont peu d'intérêt dans la pratique individuelle sauf dans les tranches d'âge < 60 ans.

- **les précautions** : s'assurer de l'absence d'infection uro-génitale récente.

Il est habituellement recommandé de ne pas faire un dosage du PSA peu après un examen endorectal par toucher rectal ou échographie. En fait, les variations de la valeur du PSA dans ces situations sont peu significatives.

A l'inverse les variations de la valeur du PSA survenant après manœuvre endo-urétrale ou chirurgie prostatique sont significatives et imposent un délai de 21 jours (7 demi-vies sériques de 3 jours) avant réalisation du prélèvement sanguin (23).

En cas d'infection urinaire, le dosage du PSA doit être réalisé après un délai de 2 mois.

- **l'interprétation** :

- le seuil de normalité varie selon le test utilisé (le plus souvent 4 ng/ml).

La valeur normale du PSA varie selon le test utilisé.

La norme la plus commune est inférieure à 4 ng/ml. Le dépistage par le PSA à un seuil de 4 ng/ml présente une sensibilité et une spécificité maximale chez les hommes de moins de 70 ans, comparés aux hommes plus âgés (16).

Il est actuellement proposé de l'abaisser à 3 ng/ml, notamment pour les hommes de moins de 70 ans, puisque 20 à 22 % des cancers de prostate présentent au diagnostic un PSA inférieur à 4 ng/ml (17, 18).

Une valeur seuil de PSA à 3ng/ml améliore la valeur prédictive du PSA. Le taux de détection est de 18,2 % pour un PSA > 4 ng/ml combiné au toucher rectal et 24,3% pour un PSA > 3ng/ml seul, sans toucher rectal. Le nombre de biopsies nécessaires pour diagnostiquer un cas de cancer passe de 5,2 à 3,4 en utilisant comme seul test le seuil de PSA à 3ng/ml (19).

Certains programmes de dépistage utilisent un seuil de PSA à 2,5 ng/ml (21).

- une valeur du PSA supérieure au seuil de normalité nécessite l'avis d'un urologue pour juger de l'opportunité de biopsies prostatiques.

L'interprétation des résultats du dosage du PSA a changé.

Récemment encore, pour des valeurs de PSA situées entre 4 et 10 ng/ml, un dosage comparatif du PSA était proposé six mois ou un an plus tard (vélocité du PSA) afin de confirmer son caractère suspect.

Cette pratique est controversée aujourd'hui car elle peut faire perdre une chance de détection à un stade précoce. En effet, plus de 50 % des patients ayant une valeur initiale de PSA supérieure à 7 ng/ml voient leur cancer révélé à un stade non curable.

Une valeur de PSA au-dessus de 4 (ou de 3) ng/ml doit faire suspecter l'existence d'un cancer de prostate.

Le dépistage doit donc être réalisé à partir de 50 ans et la biopsie recommandée pour une valeur de PSA au dessus de la valeur seuil.

- une valeur normale nécessite une prescription annuelle dans le même laboratoire pour pouvoir interpréter les variations des résultats successifs.

Le rappel des valeurs antérieures de PSA par le biologiste est utile. Le dosage du PSA sur les sérums des prélèvements antérieurs conservés n'est pas recommandé en routine. Il n'apporte pas de réelle information supplémentaire dans les situations de dépistage comme pour le suivi du patient après traitement.

Une fréquence de dosage du PSA annuelle est recommandée. Les possibilités d'allongement de l'intervalle entre les dosages de PSA sont en cours d'évaluation.

Une fréquence de détection tous les deux ans est proposée en cas de valeur de PSA basse (<2ng/ml) et stable et un toucher rectal normal (29).

Un intervalle plus important (2 à 3 ans) est proposé quand la valeur du PSA est inférieure à 1 ng/ml (30). La probabilité de détecter un cancer de prostate dans les 3 ans est alors de 0, 2%.

Une augmentation du PSA de 0, 75 ng/ml par an est suspecte et fait discuter la réalisation de biopsies même si la dernière valeur est en dessous de 4 ng/ml (ou 3 ng/ml avant 70 ans) (31).

c) Si le PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.

La combinaison des informations du dosage de PSA, du toucher rectal et de l'âge apporte une meilleure probabilité de positivité des biopsies prostatiques que chacun des facteurs isolément (32).

L'échographie endorectale n'est pas un test de diagnostic précoce et ne doit pas être pratiquée dans cet objectif (33).

4. QUELLES INFORMATIONS DÉLIVRER AU PATIENT ?

Une information doit être donnée aux hommes avant tout dépistage

En plus des principaux éléments précisés ci-dessus, l'information concerne les bénéfices et les risques du dépistage notamment les faux positifs des tests, les modalités des biopsies nécessaires au diagnostic et les conséquences sexuelles et urinaires des éventuels traitements.

II. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

1. LE MINIMUM REQUIS

Le bilan diagnostique doit comporter :

- **Un examen clinique comportant un toucher rectal.** Toute anomalie au toucher rectal doit faire pratiquer une biopsie de prostate, même si la valeur du PSA est normale.
- **Un dosage sérique de PSA total.** Le dosage du PSA libre et le rapport PSA libre/PSA total ou du PSA complexé sont optionnels (4, 59). Aucune valeur seuil du PSA libre n'est validée. Les dosages successifs doivent être réalisés selon la même méthode de dosage .
- **Les biopsies prostatiques** permettent le diagnostic histologique de cancer de la prostate.

La première référence médicale opposable (RMO) de l'ANAES précise «qu'il n'y a pas lieu de commencer le traitement d'un cancer localisé de la prostate, sans un diagnostic certain, affirmé par un examen anatomo-pathologique».

L'objectif des biopsies, les modalités pratiques de leur réalisation et de leurs risques doivent être expliqués au patient.

Une fiche d'explication et de conseil après biopsie est remise au patient.

- **L'indication de biopsies prostatiques** diagnostiques est posée sur la perception d'une anomalie évocatrice au toucher rectal ou une élévation suspecte du PSA (60, 8).

- **Technique de réalisation des biopsies prostatiques :**

Les biopsies doivent être pratiquées sous contrôle échographique avec une aiguille 18 Gauge, (biopsies systématisées échoguidées), habituellement en consultation ou en hospitalisation ambulatoire. Une préparation rectale et une antibiothérapie sont recommandées. Une anesthésie générale n'est pas nécessaire dans la majorité des cas. Une anesthésie locale trans-rectale péri-prostatique par injection de Xylocaïne à 1 % au niveau des pédicules latéro-prostatiques (4 points : 2 aux bases, 2 à l'apex) peut être proposée en cas de multiplication des biopsies pour atténuer la douleur (62, 63).

- **Nombre de biopsies :**

Au moins 6 biopsies postérieures systématisées de la zone périphérique (biopsies en sextant) doivent être effectuées (81).

Le protocole actuellement recommandé associe en

plus 4 biopsies postéro-latérales pour aboutir à 10 biopsies systématisées et pour accroître ainsi le taux de détection d'une première série de biopsies à fortiori si la valeur de PSA est < 10 ng/ml, que le toucher rectal est normal ou que le volume prostatique est important (63, 68).

En cas de volume prostatique > 50 cc, 2 à 4 biopsies complémentaires sont recommandées dans la partie antérieure de la prostate.

En cas d'anomalies cliniques ou échographiques intra et péri-prostatiques, des biopsies sont effectuées sur ces anomalies.

L'augmentation du nombre de carottes biopsiques n'augmente pas le taux de complications.

La réalisation de biopsies échoguidées systématisées multiples n'est pas nécessaire en cas de lésion cliniquement évoluée (T3/T4) ou s'il n'est pas envisagé de traitement à visée curative ; il est nécessaire d'effectuer au moins une biopsie pour le diagnostic histologique (RMO).

Les biopsies des vésicules séminales ne sont recommandées que si deux biopsies sont positives à la base (104).

- **Résultats :**

Le taux de détection du protocole standard de 6 biopsies de la zone périphérique est de 33 %.

Le taux de détection du protocole d'extension (10 biopsies centrales et périphériques) est de 43 %. Cette optimisation du protocole de biopsies permet de diminuer les biopsies itératives.

Le taux de détection en zone de transition est faible, inférieur à 2,5 %. Les biopsies de la zone de transition peuvent être réalisées en cas de première série négative pour des prostatites de volume < 50 cc (64). Le taux maximum de détection est obtenu par l'association de biopsies en sextant et de biopsies postéro-latérales (65).

Le diagnostic de cancer cliniquement non significatif est évoqué en cas de positivité d'une seule biopsie, avec une longueur inférieure à 3mm et un grade de Gleason inférieur à 3, pour une lésion cliniquement non palpable (80, 81, 82, 83). Cette association de critères offre la meilleure prédiction d'existence d'un cancer de prostate de moins de 0,5cc qui est retrouvé sur environ 10 % des pièces de prostatectomie chez les hommes dont la tumeur est non palpable.

Cette notion de cancer cliniquement non significatif est remise en question (35, 84). L'attitude de surveillance par PSA et biopsies centrées sur la zone tumorale est controversée lorsqu'un traitement à visée curative peut être proposé.

Le grade révélé par la biopsie est parfois minoré par rapport au grade réel de la tumeur sur la pièce de prostatectomie radicale (85) ou les biopsies itératives (35), particulièrement en cas de tumeurs de bas grade (86), le composant de grade élevé n'ayant pas été impliqué dans la carotte biopsique (35).

La concordance entre stades clinique et pathologique ou entre grades de Gleason sur biopsies et sur pièce de prostatectomie est néanmoins améliorée par les protocoles de biopsies multiples systématisées (87).

- Répétition des biopsies prostatiques

- *après une première série de biopsies négatives* : La réalisation d'une nouvelle série de biopsies peut être proposée si un traitement à visée curative est possible (66, 67). Le nombre de biopsies doit être augmenté (protocole 10 biopsies) et doit comporter des prélèvements de la zone de transition et des prélèvements latéraux de la partie externe de la zone périphérique (68). Le taux de détection est d'environ 20 % (69).

La seconde série de biopsies peut être proposée d'emblée en cas de forte suspicion de cancer (anomalie au toucher rectal, élévation nette du PSA, néoplasie intra prostatique de haut grade) ou de façon différée en fonction d'arguments complémentaires comme le dosage du PSA libre (28), le PSA complexé (70) ou l'étude de la vélocité du PSA qui peuvent apporter des informations complémentaires et permettre de faire le choix entre surveillance ou biopsies itératives (71, 72). Le taux de détection d'un cancer à la seconde biopsie peut aller jusqu'à 50 % (73, 78).

La prise en compte du PSA libre ou du PSA complexé permet de limiter les biopsies itératives inutiles (74). Au-delà d'un taux de PSA libre/total de 25 %, les biopsies ne seraient pas justifiées.

Le PSA complexé permettrait une meilleure sélection des patients candidats à une biopsie prostatique en réduisant le nombre de faux positifs (gain de spécificité de 10 à 20 %) dans les tranches de PSA faible <10ng/ml. Sa stabilité lors du stockage du prélèvement avant dosage est

meilleure que celle du PSA libre (décroissance de 1% par heure pendant la phase de coagulation puis de 3 à 9 % par jour à 4 °C) (75). L'utilisation du PSA complexé en substitution à l'association PSA total et PSA libre n'est pas validée.

- *après diagnostic de PIN ou d'atypie* :

la fréquence des PIN de haut grade varie de 2 à 5% selon les séries (44, 76).

Le diagnostic de PIN de haut grade ou de lésions douteuses (51) doit faire proposer la réalisation d'une nouvelle série de biopsies dans les trois mois, si un traitement à visée curative est possible (47, 48). Elles doivent être réalisées sur le site et en périphérie du site où existaient des lésions de PIN de haut grade (45, 46). Ces biopsies sont positives dans près d'un cas sur 2 (44). Il n'est pas nécessaire de refaire un dosage de PSA.

Les cancers détectés par une première ou seconde série de biopsies présentent globalement des caractéristiques histo-pronostiques identiques ; les tumeurs révélées par des biopsies itératives (> 3) sont de volume, grade et stade moins élevés (78).

• **La résection trans uréthrale de la prostate** à visée diagnostique est d'indication rare, depuis l'utilisation généralisée des techniques de biopsies multiples systématisées sous contrôle échographique. (79).

2. LES EXAMENS OPTIONNELS

Les examens suivants sont jugés optionnels pour le bilan diagnostique d'un cancer de prostate :

• **La débitmétrie urinaire et l'échographie sus pubienne et post mictionnelle** évaluent le retentissement éventuel d'une obstruction prostatique. Une obstruction sévère est un critère clinique pouvant intervenir dans le choix du traitement.

• **L'échographie trans-rectale** n'est pas utile pour le diagnostic du cancer de prostate en dehors du contexte de la biopsie prostatique. Elle permet, au moment de la biopsie, la mesure du volume prostatique et parfois une appréciation des zones tumorales et de l'extension périprostatique. (81, 88).

• **La valeur du PSA libre et le rapport PSA libre/ PSA total** peuvent être utiles pour poser l'indication de biopsies itératives en cas de biopsies initiales négatives pour des valeurs de PSA entre 4 et 10 ng/ml. (24, 26, 28).

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

1. LE MINIMUM REQUIS

- Toucher rectal
- Valeur du PSA total sérique
- Biopsies prostatiques échoguidées :
 - au moins 6 biopsies postérieures systématisées
 - +/- 2 à 4 dans la partie antérieure si volume > 50 cc
 - +/- 2 à 4 dirigée sur une anomalie clinique ou à l'imagerie intra ou péri-prostatique (T3a, b)
 - 10 biopsies recommandées
 - au moins une biopsie si T3/T4 ou pas de traitement à visée curative envisagé

2. LES EXAMENS OPTIONNELS

- Débitmétrie urinaire
- Echographie trans-rectale avec volume prostatique et volume des zones tumorales
- Valeur du PSA libre et rapport PSA libre/PSA total

III. RECOMMANDATIONS DU BILAN D'EXTENSION

1. ÉVALUATION DE L'ESPÉRANCE DE VIE DU PATIENT

Les recommandations thérapeutiques des cancers de prostate se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale – recensement 1999) et de la prise en compte des facteurs de co-morbidité du patient (morbidité compétitive) pouvant moduler son espérance de vie (89, 90)

La prévalence exacte des pathologies associées à un cancer de prostate n'est pas connue. Aux USA, l'ICD (index of coexistent disease) est l'outil le plus conforme pour mesurer la morbidité compétitive chez les patients présentant un cancer de prostate localisé. L'ICD prend en compte 14 maladies pou-

vant être associées. L'espérance de vie à 70 ans est de 14,8 années en l'absence de morbidité compétitive et de 8,4 années en cas de morbidités associées de grade 2 (91, 92).

Tranches d'âge	Espérance de vie (années)	sans morbidité compétitive
35-39	40	
40-44	36	
45-49	32	
50-54	27	
55-59	23	
60-64	19	
65-69	16	
70-74	12	14,8
75-79	9	
80-84	7	

2. ÉVALUATION DE LA TUMEUR : LOCALE, RÉGIONALE ET À DISTANCE

Le bilan d'extension est réalisé pour distinguer les cancers prostatiques localisés, accessibles à un traitement à visée curatrice, des tumeurs avec extension régionale et pour déterminer les facteurs pronostiques.

Le toucher rectal sous-estime souvent l'extension tumorale prostatique extra capsulaire.

Un bilan d'extension ganglionnaire et métastatique est recommandé si un traitement curateur doit être proposé. Ce bilan est optionnel dans le groupe de patients qui présentent un faible risque d'extension ganglionnaire ou métastatique (PSA < 10 ng/ml, stade <T2a, score de Gleason < 7) (93, 94, 95, 96, 97).

Les meilleures indications prédictives de la stadification tumorale locale pré-thérapeutique réelle sont obtenues par l'étude de l'ensemble des informations fournies par la valeur du PSA, le résultat des biopsies prostatiques (score de Gleason, présence de grade ≥ 4 , nombre de biopsies positives, atteinte capsulaire) et le stade clinique local. (15, 93, 105, 115).

- **Bilan d'extension locale**

- **Une échographie rénale** est recommandée si l'examen clinique fait évoquer une extension tumorale extra prostatique (stade clinique >T3).
- **L'évaluation du volume tumoral** ou de l'extension péri-prostatique par échographie endorectale ou TDM est peu fiable.
- Une IRM prostatique peut permettre de mieux apprécier une extension péri-prostatique avant de proposer une prostatectomie totale ou une radiothérapie (99, 100, 101, 102).
- **Les biopsies des vésicules séminales et des tissus péri-prostatiques** peuvent également permettre une évaluation de l'extension péri-prostatique de la tumeur. Ces biopsies peuvent être réalisées lors de la première série de biopsies devant un toucher rectal, une imagerie ou une valeur de PSA évoquant une extension extra-prostatique. Elles peuvent être proposées en deuxième intention si les biopsies des deux bases sont positives. (98, 103,104).

- **Bilan d'extension ganglionnaire**

Bien que le risque d'envahissement ganglionnaire soit corrélé au stade tumoral (105), au grade et à la valeur du PSA, aucun paramètre clinique ne permet d'avoir la certitude de l'absence d'atteinte ganglionnaire (94, 95, 106, 107, 110).

Les tumeurs à faible risque d'extension ganglionnaire (risque < 2%) sont les tumeurs de stade < T2a, avec PSA total <10 ng/ml et score de Gleason < 7, sans grade 4.

La suspicion d'atteinte ganglionnaire est forte en cas d'image TDM suspecte, de stade T3 clinique, de PSA > 20 ng/ml ou de cellules très indifférenciées.

La recherche d'adénopathie par TDM ou IRM est limitée par la faible sensibilité de ces examens. Elle n'est recommandée qu'en cas de stade \geq T2a, valeur de PSA > 10 ng/ml et de score de Gleason \geq 7 (97).

La lymphadénectomie limitée aux aires ilio-obturatrices permet la stadification histologique ganglionnaire pronostique. Elle est recommandée si un traitement curateur par prostatectomie totale ou radiothérapie est proposé dans les stades localisés (106, 107). Elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque (stade < T2a, PSA <10 ng/ml, score de Gleason < 7, sans grade 4)

Les techniques de lymphadénectomie modifiées avec prélèvement du ganglion sentinelle sont en évaluation dans les cancers de prostate (109).

Au cours d'une prostatectomie totale, l'examen extemporané des ganglions n'est recommandé que si la révélation d'un envahissement ganglionnaire doit conduire à une interruption de la technique chirurgicale de prostatectomie (110).

Il est optionnel si la tumeur est cliniquement localisée à un seul lobe prostatique (stade \leq T2a), que l'élévation de PSA est faible (PSA total <10 ng/ml) et s'il n'existe pas de cellules tumorales indifférenciées (absence de grade 4, score de Gleason < 7) (108) et de ganglions macroscopiquement normaux (106, 107, 110).

Le risque de faux négatifs en extemporané est de 30% et concerne le plus souvent les micro-métastases ou les petits ganglions non examinés (111, 110).

En cas de forte suspicion d'atteinte ganglionnaire (TDM suspecte, T3 clinique, PSA > 20 ng/ml, cellules très indifférenciées) ou dans le contexte du traitement à visée non curative d'un cancer à haut risque, une lymphadénectomie peut être proposée pour permettre une stadification ganglionnaire pathologique avant décision thérapeutique (107).

- **Bilan d'extension métastatique**

Une scintigraphie osseuse est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, de lésion localement avancée (\geq T3), de PSA sérique > à 10 ng/ml ou de score de Gleason \geq 7.

L'incidence des métastases osseuses est faible (0 à 2%) pour des valeurs de PSA inférieures à 10 ng/ml ; la scintigraphie osseuse peut ne pas être réalisée dans cette situation pour des lésions localisées bien différenciées, en l'absence de douleurs osseuses.

Une valeur de PSA supérieure à 100 ng/ml est le facteur prédictif majeur d'une atteinte métastatique osseuse (112).

La présence de métastases osseuses est un indicateur de mauvais pronostic indépendant (113) qui contre indique un traitement radical. Le nombre (> 6), la topographie (os longs et côtes) et le volume tumoral métastatique osseux sont des facteurs prédictifs de la durée de survie (114).

L'urologue doit préciser au médecin isotopiste les

données cliniques du patient (signes cliniques de douleurs osseuses, stade TNM et grade de Gleason, valeur de PSA) et les traitements antérieurs.

Des radiographies osseuses standards, voire des clichés TDM ou IRM sont proposés en cas de doute scintigraphique ou dans le bilan d'éventuelles complications liées à l'atteinte osseuse.

La recherche d'autres sites métastatiques viscéraux fait l'objet de bilans spécifiques en cas de doute clinique (ganglions rétropéritonéaux et médiastinaux, poumon, foie, cerveau et peau).

Situation clinique Bilan d'extension proposé

Stade < T2a	
PSA total <10 ng/ml	Tous bilans optionnels
Score de Gleason < 7	
<hr/>	
Autres situations	Systématique : TDM et scintigraphie
<hr/>	
PSA > 20 ng/ml	Discuter
Scintigraphie osseuse normale	lymphadénectomie de stadification

4. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES PRÉ-THÉRAPEUTIQUES

Certains critères cliniques ou histologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative. Ils sont corrélés au risque de progression biologique ou clinique et peuvent être pris en compte pour le choix du traitement proposé.

Ce sont le *stade clinique* initial, la *localisation* du cancer (zone de transition versus zone périphérique) (55), la *valeur du PSA* initial et le *score de Gleason* sur la biopsie (14,59, 94, 115).

Sont également retenus : l'estimation du *volume tumoral* par le rapport du nombre de biopsies positives au nombre total de biopsies systématisées réa-

lisées, *longueur ou pourcentage* de tissu tumoral sur les biopsies (51,98, 116, 117,118), la *présence de grade 4 ou 5*, le *pourcentage de la tumeur de grade ≥ 4* (14, 39) et *l'envahissement vasculaire ou péri-nerveux* (105, 119, 120).

La subdivision du grade 7 en (3 + 4) et (4 + 3) ne constitue pas un facteur pronostique indépendant sur la récurrence biologique par rapport aux autres facteurs histo-pronostiques (121).

Avant prostatectomie totale, les tables de Partin (revues et modifiées en 2001) et certains nomogrammes évaluent avant traitement le risque d'extension tumorale extra-prostatique ou ganglionnaire en proposant une valeur prédictive statistique (93). On peut globalement individualiser les patients à faible risque de progression biologique après prostatectomie (T1c, PSA <10 ng/ml, score de Gleason ≤ 6), à risque intermédiaire (T2a ou PSA de 10 à 20 ng/ml ou score de Gleason 7) ou risque élevé (T2b ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8) (93, 122, 123, 124).

Plusieurs autres tables d'évaluation prédictives ou «nomogrammes» sont disponibles (96, 97).

Les phosphatases acides prostatiques, peu dosées depuis l'avènement du PSA, semblent constituer un facteur prédictif de la récurrence biologique indépendant pour les tumeurs localisées, mais pas du caractère localisé de la tumeur ou de l'envahissement ganglionnaire (125).

Avant irradiation, les facteurs pronostiques de récurrence sont le stade clinique, le score de Gleason et la valeur initiale du PSA (115, 126, 127). Le score de Gleason a une valeur pronostique supérieure au volume tumoral irradié (41).

Les facteurs de bon pronostic sont : stade T1-2, PSA < 10ng/ml et Gleason ≤ 6.

Avant curiethérapie, la prédiction de récurrence biologique à 5 ans combine plusieurs facteurs cliniques dont le stade clinique, le score de Gleason, la valeur du PSA pré thérapeutique et l'association à une radiothérapie externe (128). Les critères de bon pronostic sont un stade < T2b avec score de Gleason < 7 et PSA < 10 ng/ml (129).

RECOMMANDATIONS DU BILAN D'EXTENSION

- Echographie rénale si stade clinique >T3
- Scintigraphie osseuse si PSA sérique > à 10 ng/ml, présence de grade 4 (score ≥ 7), douleurs osseuses.
- IRM prostatique endorectale
- Recherche d'adénopathie par TDM ou IRM si stade > T2a, PSA > 10 ng/ml et score de Gleason ≥ 7 .
- Lymphadénectomie ilio-obturatrice :
 1. recommandée si traitement par prostatectomie ou radiothérapie.
 2. non recommandée avant radiothérapie si stade < T2a, PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 7.
 3. l'examen extemporané des ganglions est non recommandé lors de la prostatectomie si stade < T2a, PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 7.
 4. peut être proposée en cas de forte suspicion d'atteinte ganglionnaire pour stadification, avant décision thérapeutique.

IV. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

Plusieurs critères pronostiques cliniques et biologiques pré-thérapeutiques, associés à l'appréciation de l'état général du patient et aux caractéristiques de la prostate (volume et degré d'obstruction) interviennent dans le choix du traitement optimal parmi les différentes options thérapeutiques.

Les avantages et inconvénients de chacune des options (modalités, durée d'incapacité, bénéfices, toxicité, conséquences éventuelles et efficacité) seront exposés pendant la discussion singulière entre le médecin référent et le patient (130). La proposition thérapeutique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'uro-oncologie. La préférence du patient entre plusieurs propositions thérapeutiques équivalentes doit être prise en compte (131).

1. STADE LOCALISÉ T1-T2, N0, M0 (ET PT3 BIOPSIQUE)

Les recommandations thérapeutiques dans les stades localisés se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale 1994-1996) et de la prise en compte des facteurs de morbidité compétitive pouvant limiter l'espérance de vie du patient (132, 90).

Un seuil d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curatrice pour une tumeur prostatique localisée.

• Espérance de vie supérieure à 10 ans

Stade T1a : La découverte de cellules tumorales dans les copeaux de résection ou sur une pièce d'adénomectomie ne permet pas de préjuger des caractéristiques de la prostate résiduelle (133).

Les grade et score de Gleason doivent être pris en compte (classification de l'American Joint Committee) pour différencier T1a et T1b de la classification initiale de l'UICC :

- T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7
- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason ≥ 7 ou présence de grade 4 ou 5

La présence de grade > 3 est un facteur de progression locale et métastatique (134, 135).

La réévaluation de la prostate restante par biopsies systématisées peut apporter les éléments d'appréciation pour des patients chez qui un traitement curateur serait possible (83, 136). Cette réévaluation doit être proposée si le toucher rectal post-opératoire est anormal ou si la valeur du PSA post-opératoire à 3 mois reste supérieure à 4 ng/l ou n'a pas diminuée de plus de 50 % par rapport à sa valeur initiale.

Un traitement à visée curatrice est proposé si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, si la tumeur résiduelle est palpable, peu différenciée ou si la valeur du PSA reste élevée en post-opératoire.

Une surveillance annuelle simple (abstention-surveillance-traitement différé) peut être proposée en l'absence de grade 4 et en cas de réévaluation négative ou en cas d'espérance de vie comprise entre 5 et 10 ans (137, 138). La surveillance doit être régulière par dosage sanguin du PSA à 6 mois puis tous les

ans, pour apprécier la cinétique d'évolution tumorale (89, 134).

Stade T1b, T1c et T2 :

Un traitement à visée curatrice est recommandé chez les patients jeunes sans morbidité associée (134).

Une attitude de surveillance n'est pas licite chez les patients de moins de 65 ans (89, 140, 141). La mortalité par cancer est de 75 % en l'absence de traitement curateur chez les hommes dont le cancer a été diagnostiqué avant 65 ans (137, 138). L'âge au diagnostic est le facteur principal intervenant sur la mortalité des patients présentant un cancer localisé traités par abstention-surveillance.

- **La prostatectomie totale** est le traitement qui offre les meilleures chances de guérison à long terme dans les cancers de prostate localisés (stades < T2) (189). Le traitement chirurgical doit être proposé en priorité chez un homme de moins de 70 ans dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans (142). Les risques et bénéfices des voies d'abord chirurgicales rétro-pubienne, périnéale ou laparoscopique doivent être présentés au patient.

La préservation des nerfs érecteurs uni ou bilatérale peut être proposée à des sujets jeunes, volontaires, présentant un cancer de petit volume (< T2a) bien différencié (Gleason < 6) après explication des risques carcinologiques de récurrence (143, 144).

La préservation de la bandelette pourra être bilatérale pour un T1c de petit volume sans anomalie du toucher rectal mais sera unilatérale du côté opposé à la tumeur en cas de T2a ou d'envahissement des gaines vasculaires sur les biopsies homolatérales. Cette technique n'est pas recommandée en cas de tumeur peu différenciée, bilatérale (T2b), de localisation apicale ou de volume tumoral important (145).

La découverte per-opératoire d'un envahissement ganglionnaire lors de la prostatectomie totale devient rare du fait de la sélection des patients sur la base des critères cliniques et histologiques prédictifs initiaux après la biopsie (146).

Un examen extemporané peut être pratiqué en cas d'anomalie de consistance d'un ganglion ou de critère prédictif péjoratif. Sa positivité conduit dans la majorité des cas à l'interruption de la prostatectomie.

Une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale n'est pas recommandée. Elle n'entraîne aucune diminution de la fréquence de l'envahissement des vésicules séminales ou ganglionnaire. La réduction de positivité des marges chirurgicales n'est pas associée à une diminution de la récurrence biologique. La difficulté technique du geste chirurgical est accrue (150, 151, 152, 153, 154).

- **Une radiothérapie** est proposée en alternative au traitement chirurgical pour les patients de plus de 70 ans, en cas de co morbidité sévère, s'il existe une contre-indication à la chirurgie ou si le patient préfère cette option thérapeutique.

Le volume cible tumoral est défini par une dosimétrie TDM.

La dose minimale recommandée pour une **radiothérapie externe conventionnelle** est de 70 Gy en 35 fractions (155). Le bénéfice en terme de contrôle local d'une radiothérapie conventionnelle n'est pas démontré.

Les effets secondaires de la radiothérapie augmentent selon la dose délivrée et en cas de résection trans urétrale prostatique préalable (156). L'hormonothérapie néo-adjuvante accroît le risque d'impuissance (157). La présence de troubles mictionnels obstructifs sévères augmente le risque de rétention urinaire pendant l'irradiation.

Seuls les patients porteurs de tumeurs à faible risque (stade < T2a, PSA <10 ng/ml et de score de Gleason <7) peuvent bénéficier d'un traitement curateur par radiothérapie seule (158, 126).

La radiothérapie conformationnelle permet de délivrer une dose plus élevée de 70-74 Gy de façon homogène en adaptant les faisceaux d'irradiation au volume cible (159). Elle est privilégiée pour réduire la morbidité aiguë et tardive de l'irradiation (160, 156) et améliorer le contrôle local (161).

L'escalade de dose doit s'inscrire dans le cadre d'essais cliniques. Par rapport à la dose minimale recommandée de 70 Gy, elle semble apporter un bénéfice sans accentuer la morbidité (162) principalement dans les groupes à risque intermédiaire de récurrence biologique (T2a, PSA entre 10 et 20 ng/ml et score de Gleason 7) et élevé (T2b, PSA > 20 ng/ml et score de Gleason ≥ 8) (159, 163, 164).

L'escalade de dose ne semble pas nécessaire dans le groupe de patients à faible risque dont le PSA initial est inférieur à 4 ng/ml (161, 165) ou 10 ng/ml (164, 166), en l'absence de grade 4.

Un traitement combiné radiothérapie-hormonothérapie est parfois proposé de principe dans les tumeurs localisées avec des résultats supérieurs à la radiothérapie conventionnelle isolée (167). Les modalités de prescription de l'hormonothérapie et notamment sa durée après l'irradiation ne sont pas encore précisément déterminées (168).

- **La curiethérapie prostatique** exclusive par implants permanents est un traitement du cancer de prostate localisé dont les résultats à long terme sont en cours d'évaluation (169, 170, 171).

Elle doit actuellement être proposée en option dans des situations précises : tumeur localisée à un lobe (stade T2a) au sein d'une prostate modérément augmentée de volume (volume prostatique < 50 cc), bien ou moyennement différenciée sans grade 4 prédominant (score de Gleason \leq 7 (3+4) et grade 4 < 50 %) avec une valeur de PSA initial basse < 10 ng/ml (172), sans antécédent de résection trans urétrale. Les critères d'exclusion sont ceux de l'anesthésie et la coexistence d'un diabète sévère. L'existence d'un syndrome obstructif sévère (IPSS > 20, débit maximum < 10 ml/s) est un critère d'exclusion relatif. Le risque de rétention urinaire ou d'aggravation de la dysurie est majoré.

Les doses minimales périphériques recommandées sont de 140 Gy pour l'iode 125 en monothérapie et 100 à 110 Gy en cas d'association avec une radiothérapie (40-50 Gy) (173). Elles sont de 120 Gy pour le Palladium 103.

Une information doit être délivrée aux patients jeunes sur l'absence actuelle de résultats à long terme.

Le risque de migration des grains radioactifs et les recommandations liées à la radioactivité doivent être expliqués au patient (173).

Une dosimétrie de contrôle TDM ou TDM/IRM est réalisée 6 semaines après l'implantation pour déterminer la dose réellement délivrée (129, 172)

La surveillance du PSA permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. La réalisation de biopsies prostatiques n'est pas recommandée (174).

Le traitement par curiethérapie des cancers localement évolués (à haut risque ou risque intermédiaire de récurrence) doit être réalisé dans le cadre de la recherche clinique. L'intérêt de l'association d'une curiethérapie avec une hormonothérapie (effet de réduction volumique) (175, 176) ou une radiothérapie externe (171) doit être évalué dans le cadre de la recherche clinique (128).

- **L'ablatherm** (ultrasons focalisés de haute intensité par voie trans-rectale) est un traitement modérément invasif en cours d'évaluation chez des patients ayant refusé ou qui présentent une contre-indication à une prostatectomie totale ou à une radiothérapie ou en rattrapage (177).
- **Une hormonothérapie isolée** n'est pas recommandée en traitement de première ligne des cancers localisés, en dehors d'une progression clinique ou biologique chez un patient en abstention-surveillance-traitement différé (178). Elle est parfois proposée en cas de contre-indications à un traitement à visée curatrice ou de refus du patient de ces traitements.
- **Si l'espérance de vie du patient est inférieure à 10 ans :**
 - **Une attitude de surveillance (abstention thérapeutique immédiate - surveillance - traitement différé)** peut être proposée. Elle peut être indiquée si la tumeur est localisée (stade tumoral T1c, T2) et de bas grade (grade \leq 3) (134,179, 180), en cas de faible volume tumoral (estimé sur les critères pronostiques des biopsies et la valeur du PSA initial) (140). Un traitement par hormonothérapie doit être initié en cas de progression symptomatique. Il permet d'obtenir une augmentation de survie sans progression, sans augmentation de la survie globale .
- Le temps de doublement du PSA est variable selon l'agressivité tumorale. Il est de plus de 48 mois pour les T1 et T2a et de 24 à 48 mois pour les T2b. La moitié des patients dont le temps de doublement est inférieur à 18 mois présentent une progression clinique dans les 6 mois. Un traitement doit être proposé aux patients dont le temps de doublement du PSA est inférieur à 18 mois (181).
- **Une radiothérapie, une hormonothérapie ou une association radiothérapie/ hormonothérapie** peuvent être proposées si l'espérance de vie

est entre 5 et 10 ans et la tumeur prostatique indifférenciée (score de Gleason ≥ 7) (178).

- **Facteurs pronostiques cliniques et histologiques après traitement à visée curatrice**

- **Les critères pronostiques pré-thérapeutiques** ont été énoncés au terme du bilan d'extension.

Bien que la valeur du PSA initial au diagnostic soit classiquement corrélée au volume et au grade tumoral sur la pièce de prostatectomie, les chances de contrôle biologique apparaissent identiques pour des valeurs de PSA inférieures à 7 ng/ml (182).

- **L'étude histologique de la pièce de prostatectomie totale** fournit des éléments de pronostic corrélés au risque d'échec biologique à 5 ans (183, 184, 185): type histologique, grade de Gleason modifié (40) et score de Gleason, stade pathologique TNM 97 (extension extra-prostatique, envahissement des vésicules séminales) (57, 183), statut ganglionnaire (pN0 à pN1), limites d'exérèse chirurgicale (R0 à R2) (186), volume tumoral total et de la partie indifférenciée (grade de Gleason > 4), envahissement des gaines vasculaires et nerveuses (187).

- **Le profil du PSA post thérapeutique** a un rôle pronostique :

- **Après prostatectomie**, la valeur du PSA doit être indétectable à 3 mois (188, 189). Une valeur de PSA supérieure à cette norme est un signe d'échec du traitement à visée curatrice par persistance de tissu tumoral soit locale (par atteinte des limites chirurgicales) d'exérèse, soit par l'existence de micro-métastases méconnues, ou plus rarement d'une prostatectomie incomplète (tissu normal résiduel).
- **Après radiothérapie**, les critères de guérison utilisés ne sont pas standardisés. La valeur du nadir du PSA est la valeur pronostique la plus importante. Un nadir de PSA $> 0,5$ ng/ml à 6 mois est le témoin d'une maladie persistante (189, 190, 191, 192, 193, 288). Une étude récente situe la valeur pronostique du PSA après radiothérapie à 0,2 ng/ml (194, 195).

Le nadir du PSA peut ne survenir que tardivement, jusqu'à un an, l'effet thérapeutique

de l'irradiation se complétant jusqu'à plusieurs mois après la fin des séances (demi-vie moyenne du PSA après radiothérapie d'environ 1,6 mois). Après curiethérapie, le nadir peut ne survenir que 18 mois à 3 ans après l'implantation des sources radioactives.

L'échec du traitement à visée curatrice après radiothérapie est défini par l'ASTRO sur trois augmentations successives de PSA à 3 mois d'intervalle, indépendamment de la valeur du nadir du PSA obtenue (192, 196).

- **En situation d'hormono-radiothérapie**, une valeur de PSA $< 0,5$ ng/ml après 3 mois d'hormonothérapie est le facteur pronostique principal pour les patients qui recevront une radiothérapie à visée curatrice (197).

2. CAS PARTICULIERS

- **Les pT3 :**

Une radiothérapie adjuvante peut être indiquée en cas de cancer pT3a étendu (215, 216, 217, 218) sans envahissement ganglionnaire, ni invasion des vésicules séminales (219).

La radiothérapie est recommandée en cas de PSA post-opératoire indosable. Dans cette situation, la maladie résiduelle est jugée minime et confinée au lit de la prostatectomie.

La radiothérapie est moins efficace dans les situations de PSA élevé post opératoire qui peuvent correspondre à la présence de métastases occultes ou à une maladie agressive. (220).

La radiothérapie de rattrapage, si elle est retenue, doit être proposée avant que la valeur du PSA ne soit supérieure à 1 ng/ml (221, 192). Un délai de 2 mois est respecté après la prostatectomie. Le risque d'échec biologique ou de récurrence locale est réduit, sans impact prouvé sur la survie (218).

En cas de PSA élevé après prostatectomie, le risque de maladie métastatique inaperçue est important. Une radiothérapie adjuvante n'a pas de bénéfice, une hormonothérapie est préférable.

Une hormonothérapie précoce dans les pT3b apporterait un bénéfice sur le délai sans progression et la survie sans cancer. Cette attitude est controversée (228).

- **Les limites d'exérèse chirurgicale positives (marges positives) : Classification UICC R1 ou R2, pN0**

La marge chirurgicale positive est définie par la présence de tissu tumoral au contact de la limite encrée de la pièce opératoire. La présence de limites d'exérèse chirurgicale positives après prostatectomie totale indique une dissection chirurgicale dans la tumeur et la présence de cellules tumorales résiduelles. Le risque de récurrence biologique puis clinique est important (222).

Les incisions capsulaires iatrogènes per-opératoires doivent être distinguées d'une atteinte des limites d'exérèse chirurgicales. Elles sont associées à un risque de récurrence biologique identique à celui des tumeurs sans incision capsulaire, significativement différent du risque de récurrence en cas de marges positives (54).

Facteurs de risque de progression : en situation de marges positives, on différencie les patients à faible risque de récurrence (PSA < 10 ng/ml, pT2, marge focale et unique, absence de grade \geq 4), des patients à risque intermédiaire (PSA < 10 ng/ml, pT3, marge focale et unique, absence de grade \geq 4) et des patients à risque élevé (PSA > 10 ng/ml, pT3, marges étendues et multiples, présence de grade \geq 4) (223).

La multiplicité, le caractère étendu ou le siège des marges positives est un facteur de risque important. La valeur pronostique de la positivité d'une seule marge focale n'est pas démontrée. La situation apicale d'une marge est moins péjorative que basale ou postéro-latérale (224, 225).

La valeur pronostique d'un envahissement ganglionnaire ou des vésicules séminales est beaucoup plus grande que la positivité des limites d'exérèse chirurgicale (226).

Trois options thérapeutiques sont possibles en cas d'atteinte des limites d'exérèse:

- (a) traitement adjuvant immédiat en cas de marges étendues et multiples, (pN0), par radiothérapie sur la loge de prostatectomie
- (b) hormonothérapie
- (c) protocole de surveillance (clinique et PSA) avec traitement de rattrapage différé en cas de récurrence, à condition d'intervenir avant que la

valeur du PSA ne soit supérieure à 1 ng/ml (227, 225, 228, 222).

Le choix du traitement s'effectue en fonction du stade pathologique (pT2 ou pT3 dont l'envahissement des vésicules séminales) (229), du nombre, de la topographie et de l'importance focale ou étendue des marges (230, 222), du grade de Gleason sur la pièce de prostatectomie (231) et de la valeur du PSA post opératoire (à 3 mois).

L'envahissement des vésicules séminales, une valeur de PSA élevée en post-opératoire ou un score de Gleason \geq 7 pour une tumeur pT3 marges positives (229) sont associés à un risque important d'échec biologique à long terme. La récurrence clinique est rarement exclusivement locale. Ceci traduit une dissémination métastatique infra clinique non révélée par le bilan d'extension avant prostatectomie. Cette situation fait préférer un traitement systémique hormonal plutôt qu'une radiothérapie adjuvante (231, 322, 229).

Le traitement par radiothérapie de rattrapage, s'il est retenu, doit être proposé avant que la valeur du PSA ne soit supérieure à 1 ng/ml (231,229, 192).

La dose totale à délivrer est controversée. Une dose classique de 60-65 Gy est recommandée en cas de maladie résiduelle ou de PSA restant élevé ou s'élevant après prostatectomie (192). Une dose plus faible de 44-55 Gy (ou 55-60 Gy) semble suffisante en cas de maladie microscopique et PSA indosable lorsque la présence de facteurs de risque de récurrence fait proposer une radiothérapie adjuvante (217, 232).

3. STADE LOCALEMENT AVANCÉ : T3-T4, N0-N1, M0

Il n'y a pas de standard thérapeutique recommandé dans les cancers de prostate localement avancés.

Les différentes options sont principalement

- (a) un traitement combiné par radiothérapie et hormonothérapie
- (b) une surveillance avec traitement différé
- (c) une prostatectomie suivie d'une hormonothérapie dans des cas sélectionnés
- (d) un traitement hormonal isolé.

Les propositions thérapeutiques intègrent toujours la notion d'espérance de vie du patient modulée par ses éventuels facteurs de co-morbidité, mais aussi l'impact sur sa qualité de vie.

- **Espérance de vie supérieure à 10 ans**

T3, N0 :

- **L'association hormonothérapie-radiothérapie** est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées (T3). L'hormonothérapie néo-adjuvante réduit le volume cible prostatique, limite les effets secondaires de l'irradiation, potentialiserait l'effet de la radiothérapie et apporterait un bénéfice en terme de survie sans récurrence biologique par rapport à une radiothérapie exclusive, conformationnelle ou non (199, 200, 201, 203).

Les modalités de prescription de l'hormonothérapie et notamment sa durée après l'irradiation ne sont pas encore précisément déterminées. L'hormonothérapie doit être débutée 3 à 4 mois avant la radiothérapie pour certains auteurs.

Une hormonothérapie adjuvante prolongée semble bénéfique (202) et doit être proposée aux patients de mauvais pronostic (stade > T2, PSA > 20ng/ml, score de Gleason \geq 7) (126, 158, 203).

- **Une prostatectomie totale** peut être proposée en cas de T3 limité de bas grade (147,204) ou atteinte tumorale microscopique extemporanée des ganglions ilio-obturateurs, préférentiellement dans le cadre d'essais cliniques prospectifs. Le traitement sera éventuellement complété par une radiothérapie et/ou une hormonothérapie (147,148,149).

Après prostatectomie, 10 à 15% des cancers jugés localement évolués (T3 cliniques) correspondent en fait, à l'examen histologique de la pièce opératoire, à une tumeur intra capsulaire. A l'opposé, 15 à 25% des stades cliniques T2 correspondent à des pT3 (205).

Une valeur de PSA pré opératoire > 20 ng/ml est un facteur prédictif de mauvais contrôle local par prostatectomie (206,204). Le score de Gleason, la valeur de PSA initiale, le nombre de biopsies positives et le stade clinique peuvent permettre de prédire le stade pathologique de la tumeur (93). L'inclusion dans un essai clinique prospectif est souhaitable.

Une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale n'est pas recommandée en pra-

tique et ne doit être envisagée que dans le cadre d'un essai clinique randomisé (152,207). L'hormonothérapie néo-adjuvante ne réduit pas l'incidence des marges positives dans les tumeurs localement évoluées (T3) ou les cancers peu différenciés (score de Gleason \geq 7). Elle ne modifie pas l'incidence des métastases ganglionnaires ou de l'envahissement des vésicules séminales. Le taux de récurrence clinique ou biologique s'avère identique.

- **Une attitude d'abstention-surveillance** dans les stades T3 N0 est une option chez les patients âgés non symptomatiques ou lorsque l'espérance de vie est limitée ou chez des patients refusant les effets secondaires des traitements proposés (178). Une hormonothérapie est proposée lors de la progression. La surveillance doit être régulière.
- **Une hormonothérapie immédiate isolée** semble associée à une meilleure survie dans ces tumeurs localement évoluées qu'un traitement différé après abstention-surveillance (137, 208).

Les résultats réels d'une hormonothérapie isolée comparée aux traitements combinés n'ont pas été démontrés (en terme de contrôle carcinologique ou de qualité de vie).

Le traitement par anti androgènes en monothérapie demande à être validé ; il améliorerait la qualité de vie de patients jeunes en limitant les effets secondaires de la castration par blocage androgénique complet (BAC) (209).

T3, N1 :

Une hormonothérapie est recommandée dans ces formes localement avancées (T3 clinique) (178, 208) et métastatiques ganglionnaires (N1) (149). Le traitement par anti androgènes en monothérapie demande à être validé. Il peut être proposé chez des hommes jeunes et améliorerait la qualité de vie (210).

Le bénéfice d'une hormonothérapie précoce est dans cette situation clairement démontré par rapport au traitement différé en cas de progression (208,212,213 , 211).

Les protocoles d'hormono-radiothérapie dans les N1 demandent à être évalués (214,201)

- **Espérance de vie inférieure à 10 ans**

Quatre options thérapeutiques sont possibles dans cette situation de tumeur prostatique localement avancée chez un homme à espérance de vie réduite:

- (a) surveillance, puis hormonothérapie en cas de progression (208, 213).
- (b) hormonothérapie d'emblée qui donne un bénéfice en survie par rapport au traitement hormonal différé (233, 235, 208, 213)
- (c) radiothérapie si l'espérance de vie est supérieure à 5 ans et la différenciation tumorale faible (score de Gleason ≥ 7)
- (d) traitement combiné par radio-hormonothérapie de préférence à une radiothérapie isolée

4. Stade T4 :

Le groupe de patients T4 est un groupe hétérogène dans lequel quelques patients conservent initialement un pronostic d'évolution loco-régionale. L'hormonothérapie est le traitement de référence dans les T4 Nx. Il n'y a pas d'argument indiquant qu'un traitement combiné par hormono-radiothérapie externe apporterait des résultats supérieurs à une hormonothérapie exclusive. L'objectif du traitement est centré sur la qualité de vie.

L'obstruction uréthro-prostatique peut justifier une résection endoscopique palliative.

Une obstruction du haut appareil urinaire peut imposer une dérivation interne ou externe du haut appareil.

5. STADE MÉTASTATIQUE M1 :

- **Les classes thérapeutiques**

Les œstrogènes :

Les oestrogènes de synthèse inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire permettant ainsi la réduction de la sécrétion d'androgènes par les testicules.

Historiquement, les oestrogènes étaient utilisés dans le traitement hormonal de première intention. Ils sont désormais relayés en seconde intention .

Les anti-androgènes :

- **Stéroïdiens**

Leur niveau d'action est double : central hypothalamo-hypophysaire et périphérique au niveau des

récepteurs androgéniques de la cellule prostatique. Il s'agit de l'acétate de cyprotérone (200 à 250 mg par jour en deux prises).

- **Non stéroïdiens**

Il s'agit d'anti-androgènes purs, sans action centrale hypothalamo-hypophysaire.

Ils inhibent la stimulation androgénique naturelle au niveau des cellules prostatiques et des cellules néoplasiques métastatiques.

Ces anti-androgènes non stéroïdiens sont actuellement utilisés de façon courante en complément d'une castration médicale ou chirurgicale (blocage androgénique maximal), pour inhiber l'effet de la sécrétion résiduelle androgénique d'origine surrénalienne.

Il s'agit du flutamide (750 mg par jour en trois prises), du nilutamide (prise unique 150 mg par jour), et du bicalutamide (prise unique 50 mg par jour).

Les analogues de la LH-RH :

La castration chimique représente l'innovation de ces dix dernières années. Elle utilise les analogues ou agonistes de la LH-RH (leuproréline, buséréline, triptoréline, goséréline) en injection mensuelle ou trimestrielle.

Ces analogues de la LH-RH sont des décapeptides, comme la LH-RH naturelle, dont on a modifié un acide aminé afin d'en augmenter la stabilité, l'activité biologique et l'affinité aux récepteurs. L'administration de ces produits, entraîne en début de traitement une augmentation du taux sérique de LH et de testostérone. Pour cette raison, l'agoniste ne doit pas être utilisé seul lors de l'initiation du traitement en cas de métastase vertébrale ou d'obstruction urétérale.

Cette castration chimique a le double avantage d'être réversible et mieux tolérée psychologiquement que la castration chirurgicale.

La castration chirurgicale :

Par exérèse totale des deux testicules (appelée castration vraie ou orchidectomie) ou par ablation de la pulpe testiculaire en laissant en place l'enveloppe fibreuse, c'est-à-dire l'albuginée (pulpéctomie testiculaire). Dans les deux cas, il s'agit d'une intervention simple possible sous anesthésie locale et qui

permet de supprimer de façon définitive la source testiculaire des androgènes.

- **L'initiation du traitement**

Un traitement hormonal immédiat est recommandé (208, 213). Il vise à inhiber la prolifération des cellules tumorales hormono-sensibles.

Le traitement immédiat apporte, par rapport au traitement différé, une augmentation de la survie (208, 213, 235), une augmentation du délai sans progression (296) et une amélioration de la qualité de vie (208, 213).

Une surveillance peut être évoquée en cas de volume métastatique faible suivie d'une hormonothérapie en cas de progression significative.

- **Les modalités du traitement**

Les bénéfices d'un traitement par blocage androgénique complet (BAC) avec un anti-androgène non stéroïdien par rapport à une monothérapie restent faibles (2 à 3% sur la survie à 5 ans) et controversés (236, 237, 238). La morbidité est plus lourde par BAC que par monothérapie.

Le BAC est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH RH pour limiter le risque de «flare-up» (début 5 jours avant la première injection ; à prolonger pendant au moins un mois) et à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques.

Le traitement par anti androgènes en monothérapie est une option ; il améliorerait la qualité de vie des patients en limitant les effets secondaires de la castration par BAC (239, 240). Il peut être proposé chez des hommes jeunes présentant un volume tumoral métastatique limité (PSA < 100ng/ml) (239).

Le traitement hormonal intermittent n'est pas recommandé en pratique courante. L'inclusion dans le cadre d'un protocole est souhaitable.

Aucune augmentation de la durée de vie ou de la période d'hormonosensibilité n'est démontrée. La qualité de vie dans les périodes sans traitement semble améliorée avec, pour certains patients, la récupération des possibilités érectiles antérieures (241).

Ce mode de traitement peut être proposé à des patients volontaires, bons répondeurs à la castration avec normalisation rapide du PSA (< 6 mois).

La durée de prescription de l'hormonothérapie initiale par blocage androgénique complet est d'au moins 6 mois. Elle doit rester inférieure à 9 mois-1 an pour ne pas pérenniser les effets cliniques de la castration biologique malgré l'interruption de la prise médicamenteuse.

La surveillance est clinique et biologique par dosage du PSA. La valeur du PSA conduisant à une réintroduction du traitement n'est pas validée. La valeur le plus souvent retenue est de 10 ou 20 ng/ml chez les patients métastatiques et plus basse (<10 ng/ml) chez les patients en récurrence biologique après traitement à visée curatrice (242, 243).

- **Les effets secondaires des traitements hormonaux**

L'hormono-suppression produit des effets secondaires invalidants constants mais d'intensité variable selon les individus.

La qualité de vie des patients et le risque de morbidité plus lourde par BAC doivent être pris en compte, d'autant plus que l'instauration précoce d'un traitement hormonal lors de la récurrence biologique après traitement curateur expose les patients à une prescription prolongée du traitement hormonal.

La survenue progressive d'une baisse de la libido et d'une impuissance est de règle. Les troubles de l'humeur ou un syndrome dépressif, les bouffées de chaleur, une gynécomastie douloureuse ne doivent pas être négligés (283).

La toxicité cardio-vasculaire des œstrogènes survient principalement dans les premiers mois après leur introduction.

La prescription de longue durée du traitement hormonal entraîne progressivement des signes d'ostéoporose avec risque de fractures non tumorales (284) et une atrophie musculaire. La poursuite d'une activité physique modérée est recommandée. Les effets de la supplémentation en calcium et vitamine D, des bisphosphonates, du traitement hormonal intermittent (284) ou des œstrogènes (234) doivent être précisés.

L'anémie est parfois sévère sous blocage complet et régresse en cas d'interruption du BAC (286).

Les anti-androgènes présentent des effets secondaires spécifiques, principalement une toxicité digestive à type de diarrhée (le plus souvent obser-

vée avec le flutamide). Les troubles hépatiques (moindres avec le bicalutamide) régressent à l'arrêt du traitement. Le nilutamide peut engendrer des troubles de l'accommodation visuelle à la pénombre ou de la vision des couleurs (20 % des patients) ainsi qu'une gêne respiratoire par fibrose pulmonaire régressive à l'arrêt du traitement.

Les bouffées de chaleur surviennent chez la moitié à 2/3 des hommes sous hormonosuppression par castration chirurgicale ou médicale (287).

Des travaux récents ont montré l'efficacité de traitements par antidépresseurs, acupuncture ou doses faibles d'œstrogènes dont l'intérêt est double puisque limitant également le risque d'ostéoporose.

- **Facteurs pronostiques cliniques et histologiques des tumeurs métastatiques**

Les facteurs pronostiques recherchés avant d'instaurer un traitement par hormonothérapie doivent permettre d'apprécier la durée de réponse à l'hormonosuppression et la rapidité de passage d'une phase d'hormono-sensibilité à une phase d'androgéno-indépendance.

Chez les patients métastatiques, la valeur initiale du PSA reste le facteur de référence pour le suivi et ne constitue un facteur pronostique que pour des valeurs très élevées (244, 245). L'obtention rapide d'un nadir de PSA inférieur à 4ng/ml est un indicateur de réponse prolongée à l'hormonothérapie, d'autant plus longue que le nadir est précoce, avant 3 ou 6 mois (245, 246, 247, 248).

Pour certains, un nadir de PSA indétectable (249) et le grade de Gleason initial < 4 sont les facteurs pronostiques principaux pour estimer le délai avant androgéno-indépendance dans les cancers métastatiques (250).

Une altération de l'état général est presque constamment associée à un échappement hormonal rapide et à une réduction significative de la survie (244).

Une valeur basse de testostéronémie avant traitement semble de mauvais pronostic et conduit plus rapidement à l'apparition de la phase d'androgéno-indépendance (251, 252, 253).

L'élévation de PSA sous traitement hormonal précède de 6 à 12 mois la mise en évidence par scintigraphie de nouvelles métastases.

La présence de métastases osseuses est un facteur de mauvais pronostic d'autant plus si elles sont douloureuses ou ont induit une fracture pathologique. Le nombre de sites métastatiques distincts (avec une différence de survie au delà de 6 sites) (252, 114) et la topographie des localisations osseuses ont un rôle pronostique démontré (survie plus faible si localisations périphériques aux côtes et aux os longs que les localisations axiales au crâne, rachis ou bassin).

La mesure du volume métastatique a été proposée comme facteur pronostique de la survie. Deux ou trois groupes pronostiques ont pu être proposés intégrant ces facteurs scintigraphiques corrélés avec le délai avant progression et la survie.

6. HORMONO-RÉSISTANCE ET HORMONO-INDÉPENDANCE :

Il convient de distinguer l'hormono-indépendance (échec du traitement hormonal de première ligne) de l'hormono-résistance (échec d'un traitement de deuxième ligne) (257).

L'hormono-indépendance est définie par la reprise évolutive biologique et/ou clinique du cancer malgré une castration efficace. Elle survient en moyenne dans un délai de 18 mois après la mise en route de l'hormonothérapie.

Une élévation du PSA de 50 % par rapport au nadir sous traitement, sur 2 dosages successifs réalisés à 15 jours d'intervalle, traduit la reprise évolutive biologique (256).

L'appréciation d'une réponse objective est difficile faute d'une quantification de la masse tumorale métastatique (114, 257). L'utilisation du PSA comme marqueur objectif de la réponse est parfois délicate à ce stade (258).

La prise en charge est multidisciplinaire et palliative (259) ; elle vise à l'amélioration de la qualité de vie du patient qui représente l'un des indicateurs de l'évaluation (255; 258; 260). Le traitement antalgique est primordial, associé à différentes stratégies thérapeutiques de manipulation hormonale ou de chimiothérapie.

- **Traitement général**

Il convient en premier lieu de confirmer le taux de castration efficace en réalisant un dosage sanguin de la testostérone (< 0, 3 ng/ml).

La seconde étape consiste en des **modifications successives du traitement hormonal initial** :

- La prescription d'analogue de la LH RH doit être poursuivie (261, 262).
- En cas de castration chirurgicale, il n'y a pas de bénéfice à instaurer un traitement supplémentaire par analogue.
- Un blocage hormonal simple (monothérapie par analogues ou anti androgènes) doit être complété.
- En cas de blocage complet, l'arrêt de l'anti androgène entraîne une réponse chez 30 % des patients (syndrome de retrait des anti-androgènes) (263, 264) avec une réponse moyenne de 4 à 6 mois. Il n'y a pas d'intérêt à la ré-introduction de l'anti-androgène par la suite, à l'exception du bicalutamide à forte dose (150 mg/jour).

La troisième étape consiste en la **prescription d'un traitement hormonal de seconde ligne** :

- Le bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j) a une action chez 25 % des patients en terme de diminution des douleurs et d'amélioration subjective des symptômes ressentis, sans réponse objective (264, 265)
- Le diethylstilbestrol (Distilbène® 1 mg) donne près de 50 % de réponse objective sur le PSA et 20% sur l'amélioration subjective des symptômes. L'usage de faibles doses (1mg) réduit le risque thrombo-embolique. (266)
- L'inhibition de la sécrétion surrénalienne de testostérone (aminogluthétimide, ketoconazole, corticoïdes, ...) ne peut être proposée en routine.

La chimiothérapie actuellement disponible n'a pas démontré de gain thérapeutique en mono ou polychimiothérapie ou en association avec l'estramustine. Elle apporte 6,5 à 8,7 % de réponses objectives, sans amélioration de la survie et induit une toxicité non négligeable (267, 268). En l'absence de contexte clinique symptomatique, la proposition d'une chimiothérapie doit s'effectuer dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Seule la mitoxantrone peut être recommandée pour son effet prouvé sur la qualité de vie des patients (262, 269).

L'association Mitoxantrone (Novantrone® 12 mg/m² toutes les 3 semaines) et **Prednisone** (10

mg/j) **est le traitement de référence** recommandé en phase symptomatique d'échappement hormonal. Le bénéfice sur l'amélioration de la qualité de vie des patients symptomatiques (par réduction des douleurs métastatiques et ,des troubles de l'humeur) et de l'état général, est démontré. La baisse de PSA est de 33 à 38 % La toxicité est modérée (neutropénie). La survie médiane est de 11 mois (270, 271).

Le phosphate d'estramustine (Estracyt® : 2 gélules de 140 mg en fin de repas midi et soir), associé à un protecteur gastrique et une prévention des thromboses veineuses, combine l'action antiandrogénique directe de l'œstradiol et l'activité antimittotique de la moutarde azotée. Son utilisation est simple par voie orale avec de faibles complications hématologiques.

L'estramustine semble potentialiser d'autres inhibiteurs du fuseau en se fixant sur la tubuline et est ainsi prescrite en association à ces chimiothérapies (étoposide, vinblastine, taxanes) dans de nombreuses études. (272).

L'utilisation de nouvelles molécules en évaluation comme les taxanes : paclitaxel (Taxol®) à 135-250 mg/m² ou docetaxel (Taxotère®) à 60-100 mg/m² toutes les 3 semaines peut révéler de nouvelles perspectives favorables (273). Ces molécules ont un taux de réponse faible en monothérapie dans le cancer de prostate mais leur association avec l'estramustine semble intéressante avec diminution significative des valeurs de PSA (274). La toxicité est principalement hématologique (275).

Une étude randomisée récente montre un bénéfice de l'association Taxotère®-Estracyt® par rapport au protocole Novantrone®-Prednisone (276)

• **Traitement spécifique des manifestations cliniques** (259)

- **La prise en charge de la douleur** requiert une collaboration multidisciplinaire incluant les médecins algologues. Le traitement symptomatique se prescrit préférentiellement par voie orale par paliers successifs selon l'intensité mesurée de la douleur. (palier I : antalgiques non opioïdes ; palier II : adjonction d'opioïdes faibles ; palier III: passage aux opioïdes forts) (cf. Recommandations ANAES).

- **Métastases osseuses** :

Un traitement orthopédique préventif (cimen-

toplastie, ...) des lésions lytiques vertébrales localisées peut être proposé sur les métastases non douloureuses en association avec une irradiation en cas d'instabilité mécanique, lésions localisées ou uniques, espérance de vie > 6 mois ou irradiation préalable.

Le traitement des métastases douloureuses uniques ou localisées peut être assuré par une radiothérapie centrée sur la zone douloureuse.

L'irradiation métabolique (par strontium 89 ou samarium 153) est proposée (en l'absence de thrombopénie) dans la prise en charge des localisations osseuses multiples douloureuses avec une efficacité antalgique dans 70 % des cas, débutant 3 à 4 semaines plus tard et pouvant persister de 4 à 15 mois. Le retentissement médullaire doit être surveillé. Des irradiations successives peuvent se discuter en cas de bonne efficacité initiale.

Un traitement sur des masses métastatiques limitées semble préférable avec un meilleur contrôle de la douleur (277).

L'irradiation hémicorporelle est indiquée chez les patients jeunes (<75 ans) avec une espérance de vie supérieure à 6 semaines et un état général relativement conservé (OMS<2) sans insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale ni atteinte de la fonction médullaire. Elle permettrait d'obtenir une régression des micro-métastases. Le taux de réponse est de 80 % pour une durée moyenne de 6,5 mois. Sa mise en œuvre est délicate en raison de complications hématopoïétiques importantes.

L'utilisation de bisphosphonates (clonédrone 300 mg/jour IV pendant 8 jours puis 1600 mg/j per os ou zolédrone 4 mg IV tous les 3 semaines, associé à de la vitamine D et du calcium) peut permettre une diminution de posologie des antalgiques pour une durée moyenne d'action de 9 semaines (278).

Les signes cliniques de compression médullaire doivent être recherchés pour proposer rapidement (<24 heures après le début des troubles) une corticothérapie et une radiothérapie, seule ou associée à la chirurgie, afin de limiter les risques de séquelles neurologiques. Le niveau de compression est fréquemment thoracique. L'IRM est l'examen complémentaire essentiel du diagnostic.

- **Troubles obstructifs urinaires.**

L'obstruction du haut appareil urinaire peut survenir par envahissement du trigone ou du bas uretère, ou compression urétérale par une masse ganglionnaire. Le drainage de la voie excrétrice en cas d'insuffisance rénale se fait préférentiellement par néphrostomie percutanée unilatérale, privilégiant le côté supposé le meilleur, ou bilatérale si les troubles métaboliques persistent.

Une endoprothèse urétérale pourra être mise en place à distance de l'épisode aigu ou une dérivation cutanée assurée.

Une rétention urinaire vésicale fera l'objet d'un drainage par sonde trans uréthrale ou cathéter sus-pubien, suivi éventuellement d'une résection transurétrale de la prostate.

Une rétention révélatrice de la maladie prostatique pourra faire l'objet d'un traitement hormonal sous couvert d'un drainage vésical temporaire. Un geste chirurgical désobstructif sera envisagé d'emblée chez un patient sous hormonothérapie. Le risque d'incontinence post opératoire doit être évoqué.

- **Troubles métaboliques**

La CIVD survient classiquement avant l'instauration d'un traitement hormono-suppresseur ou lors de l'échappement hormonal (279) ou au décours d'actes traumatiques (biopsies, sondage) ou thérapeutiques (strontium-89).

Elle peut répondre en première intention à un traitement oestrogénique par voie intra veineuse (ST52 en perfusion sur 10 jours) (280). Le ST52 pourrait prochainement ne plus être commercialisé.

L'anémie est fréquente Elle est d'installation progressive liée à l'évolution métastatique médullaire et au traitement hormonal. Des transfusions sont proposées lorsque le taux d'hémoglobine sanguin est < 7 g/100 ml.

- **La période de soins palliatifs** justifie la prescription de traitements symptomatiques associés (asthénie, anorexie, constipation, nausées-vomissements, etc...) dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire (259).

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

1. STADE LOCALISÉ T1-T2, N0, M0 (ET PT3 BIOPSIQUE)

Espérance de vie > 10 ans

- Surveillance si stade T1a (absence de grade 4) et réévaluation négative
- Prostatectomie
- Radiothérapie si âge > 70-75 ans, ou contre indication à la chirurgie ou préférence du patient.
- Curiethérapie (en évaluation) si stade < T2a, score de Gleason < 7 (3+4) ou grade 4 < 50 %, PSA < 10 ng/ml, volume prostatique < 50 cc.

Espérance de vie < 10 ans

- Surveillance puis Hormonothérapie en cas de progression
- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si EDV >5 ans et score ≥ 7

2. STADE LOCALEMENT AVANCÉ : T3-T4, N0-N1 M0

Espérance de vie > 10 ans

- T3, N0 :
 - Radiothérapie + Hormonothérapie
 - Prostatectomie +/- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si T3 limité ou pN1 limité
- T3, pN1 ou N1 : Hormonothérapie

Espérance de vie < 10 ans

- Surveillance puis Hormonothérapie en cas de progression
- Hormonothérapie
- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si EDV >5 ans et score ≥ 7

3. STADE T4 :

- Hormonothérapie
- Résection endoscopique palliative
- Dérivation interne ou externe du haut appareil.

4. STADE MÉTASTATIQUE M1 :

- Surveillance
- Hormonothérapie

V. RECOMMANDATIONS DE SUIVI

La justification du suivi varie selon l'âge et les comorbidités du patient, le stade de sa tumeur au diagnostic et la séquence thérapeutique réalisée au préalable. Un âge avancé ou la présence de comorbidités sévères font espacer les consultations et les bilans du suivi.

L'interrogatoire est orienté sur l'apparition de signes fonctionnels ou d'effets secondaires des traitements..

Le toucher rectal et le dosage du PSA sont suffisants en routine chez les patients asymptomatiques.

- **Suivi clinique :**

Le suivi clinique s'effectue par interrogatoire à la recherche de signes d'obstruction vésico-prostatique ou de douleurs osseuses. La recherche des effets secondaires des traitements est indispensable.

Après prostatectomie, un toucher rectal annuel est recommandé. La récurrence biologique précédant toujours la récurrence clinique pelvienne, le toucher rectal peut être jugé optionnel dans le suivi chez les patients ayant une valeur de PSA total indétectable (189).

Après radiothérapie, le toucher rectal est recommandé tous les 6 mois de façon prolongée (> 15 ans).

- **Suivi biologique :**

- **Le dosage du PSA sérique** est recommandé.

Après la prostatectomie totale, un dosage du PSA est recommandé dans les trois mois. Il est ensuite trimestriel la première année, semestriel pendant les 4 années suivantes puis annuel, si le PSA est indétectable (288).

Modalités du dosage de PSA dans le suivi après traitement :

En cas de PSA détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA (291). La progression biologique est définie par une élévation de PSA > 0,1 ng/ml à 2 dosages successifs.

Le dosage du PSA ultra-sensible permet de dépister la récurrence biologique plus précocement (de 9 mois à 1 an) chez des patients traités dans une option curatrice (292, 293).

Le dosage du PSA libre n'a pas d'indication dans le suivi.

Le rappel des valeurs antérieures de PSA sur le compte rendu du biologiste donne une information importante. Les re-dosages sur le même automate du PSA sur les sérums antérieurs conservés n'apportent pas de bénéfice pour la comparaison avec le sérum du jour dans le suivi après traitement.

Comment différencier une récurrence locale ou métastatique :

La récurrence locale est vraisemblable en cas d'élévation tardive du PSA après le geste chirurgical (> 2 ans), si le temps de doublement du PSA est supérieur à 11 mois et la vélocité inférieure à 0,75 ng/ml par an, d'autant plus que la pièce opératoire montrait une atteinte capsulaire ou des limites d'exérèse (marges) positives (R1) et un score de Gleason < 7 (281).

Une évolution métastatique est très probable lorsque le PSA augmente précocement avant 2 ans, que le temps de doublement est inférieur à 11 mois, la vélocité > 0,75 ng/ml par an, d'autant plus que l'examen histologique objectivait un envahissement des vésicules séminales ou ganglionnaire, et une faible différenciation cellulaire (score de Gleason \geq 7).

Après radiothérapie, le dosage du PSA doit être semestriel pendant une durée indéterminée (192). Le nadir du PSA peut ne survenir que tardivement, jusqu'à un an. L'effet thérapeutique de l'irradiation se complète jusqu'à plusieurs mois après la fin des séances. Il peut persister quelques cellules prostatiques normales sécrétant du PSA.

Le plus souvent, l'élévation du PSA se produit entre la seconde et la troisième année après l'irradiation. Elle est plus rare après la quatrième mais reste possible très tardivement (289).

Il est difficile de distinguer une récurrence locale d'une récurrence métastatique car les biopsies de la prostate peuvent rester positives dans plus de 40% des cas deux ans après la fin de la radiothérapie (192). **Les patients présentant une récurrence locale après radiothérapie ont un temps de doublement du PSA d'environ 12 mois versus 3 mois en cas de récurrence locale et/ou métastatique (282). Un délai bref avant progression après traitement est associée à une évolution métastatique.**

Une récurrence métastatique est toujours corrélée à une élévation première du PSA sauf pour des tumeurs indifférenciées pour lesquelles le PSA peut rester indétectable dans un authentique contexte métastatique (189). La récurrence biologique peut précéder de plusieurs mois la récurrence clinique (douleurs osseuses, nouveaux foyers de fixation scintigraphiques).

Après traitement hormonal, un premier dosage du PSA est recommandé à 3 mois et/ou 6 mois pour déterminer le nadir après traitement.

- **Le dosage des transaminases** dans le cadre d'un traitement par anti-androgène non stéroïdien est réalisé à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive.
- **Une numération sanguine** régulière est souhaitable en cas de traitement hormonal prolongé par BAC pour vérifier l'absence d'anémie sévère.
- Un dosage de la **créatininémie** chez les patients localement évolués est recommandé d'autant plus qu'existent des signes d'envahissement ou de compression urétérale.
- **Suivi par imagerie et biopsies prostatiques:**

La surveillance biologique et clinique prime sur la réalisation d'examen radiographiques.

Après traitement à visée curatrice, l'échographie endorectale, la TDM abdomino-pelvienne, l'IRM ou la scintigraphie osseuse ne sont éventuellement utiles qu'après prostatectomie totale chez un patient avec une valeur de PSA détectable ($> 0,1$ ng/ml) chez qui une indication de radiothérapie complémentaire est discutée (294) ou devant l'apparition de signes biologiques ou cliniques évocateurs après radiothérapie.

Le suivi d'un traitement hormonal peut ne consister qu'en un examen clinique, un dosage du PSA et la recherche des effets secondaires liés à la castration. La stabilité du PSA autorise à ne pratiquer aucun examen d'imagerie.

Une échographie rénale semestrielle est proposée pour les tumeurs cliniques T3-T4 d'autant plus qu'existent des signes d'envahissement ou de compression urétérale.

L'échographie endo-rectale n'est pas utile pour rechercher une récurrence locale en cas de valeur de PSA total inférieure à 1 ng/ml (295).

Une TDM abdomino-pelvienne ou une IRM est peu contributive pour détecter une récurrence locale suspectée après prostatectomie totale.

En cas d'élévation de PSA >4 ng/ml inexplicquée (toucher rectal et scintigraphie osseuse normaux) après traitement à visée curatrice, une TDM peut être proposée pour révéler la présence d'adénopathies métastatiques (296).

Les biopsies de la région péri-anastomotique après prostatectomie ou de la prostate après radiothérapie (externe ou curi-thérapie) ne sont pas recommandées en routine, même en cas d'élévation de la valeur du PSA total (297; 192). Une biopsie positive 18 mois après la fin de l'irradiation est un facteur prédictif de récurrence (298).

La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée en routine dans le suivi de patients asymptomatiques.

La présence de métastases osseuses est rare chez des patients asymptomatiques ne recevant pas de traitement hormonal pour des valeurs de PSA inférieures à 40 ng/ml (299).

L'apparition de douleurs osseuses ou un seuil de PSA à 20 ng/ml peuvent être retenus pour proposer une scintigraphie osseuse.

Dans le suivi d'un patient traité à visée curatrice, la scintigraphie est recommandée en cas d'apparition de douleurs osseuses lorsque la valeur du PSA dépasse 8 à 10 ng/ml (300; 301) ou lorsqu'une radiothérapie complémentaire est discutée après prostatectomie totale chez un patient avec une valeur de PSA secondairement détectable ($> 0,1$ mg/ml) (294).

La réalisation d'une *densitométrie osseuse* est recommandée dans le bilan initial des patients susceptibles de recevoir un traitement de longue durée par BAC. Un contrôle densitométrique après 3 à 5 ans est souhaitable (283, 285, 284).

Le PET scan ne présente pas d'intérêt dans les tumeurs prostatiques localisées pour distinguer une effraction capsulaire ou une récurrence locale après prostatectomie du fait de l'élimination urinaire de l'isotope utilisé qui masque le bas appareil urinaire (302).

RECOMMANDATIONS DE SUIVI

- **Clinique :**
Toucher rectal annuel
- **Biologique :**
 - *PSA sérique :*
 - Après prostatectomie : trimestriel pendant 1 an, semestriel pendant 4 ans, annuel ensuite
 - Après radiothérapie : semestriel
 - Après hormonothérapie : trimestriel puis semestriel
 - *Transaminases* dans le cadre d'un traitement par anti-androgène non stéroïdien à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive.
- **Imagerie et biopsies:**
 - *Scintigraphie osseuse* si évolution biologique (PSA > 1 ng/ml) ou clinique
 - *Echographie rénale* semestrielle si lésion clinique T3-T4
 - *TDM abdomino-pelvienne ou IRM* si suspicion de récurrence locale après prostatectomie totale, avant traitement complémentaire local par radiothérapie.
 - *Echographie et biopsies* de la région péri-anastomotique après prostatectomie ou de la prostate après radiothérapie : non recommandées en routine.

VI. RECOMMANDATIONS SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le diagnostic de cancer de prostate est affirmé par une analyse histologique du tissu prostatique et repose sur un faisceau d'arguments architecturaux et cytologiques après coloration. La majorité des cancers de prostate proviennent de la zone périphérique, plus rarement de la zone de transition et correspondent à des adénocarcinomes. L'expression du PSA par les cellules tumorales permet de faire le diagnostic en cas de doute dans les tumeurs très indifféren-

ciées (anticorps anti PSA). Une étude immuno-histo-chimique est parfois nécessaire (34).

La conclusion de l'examen anatomopathologique d'une biopsie prostatique doit classer le prélèvement dans l'une des 4 catégories suivantes : (a) lésion bénigne, (b) néoplasie prostatique intra-épithéliale (PIN), (c) atypies et suspicion de cancer (ASAP) ou (d) cancer de prostate (35).

L'étude pathologique apporte des informations histo-pronostiques sur l'agressivité ou l'extension de la tumeur permettant au clinicien de proposer la thérapeutique la plus adaptée (36).

- *Le score de Gleason* repose exclusivement sur des critères architecturaux et prend en compte les 2 grades les plus représentés. Les 2 grades constitutifs doivent être précisés sur le compte rendu (37) et notamment la présence de grade 4 ou 5 dont la valeur péjorative est prouvée (38). Le score de Gleason modifié fait état du pourcentage de grade 4 ou 5 (39).

Le grade de Gleason est l'un des facteurs pronostiques les plus puissants dans la plupart des études pour prédire les résultats de la prostatectomie totale (40) comme de la radiothérapie (41). Les démarches visant à harmoniser la lecture du grade de Gleason entre les pathologistes sont donc essentielles (42).

- *Les lésions de néoplasie intra-épithéliale prostatique* (PIN : 5,5 à 16,5 % des biopsies) de haut grade (2 à 5 %) (PIN 3) ne doivent pas conduire à la réalisation d'un traitement curateur (43). Ces foyers de PIN 3 sont souvent associés à des foyers d'adénocarcinome à leur proximité qui doivent être recherchés par un examen de l'ensemble des tissus prélevés ou sur une nouvelle série de biopsies systématisées (44, 45, 46). Ces biopsies seront réalisées dans les 3 mois, sans nécessité d'un nouveau dosage de PSA (47). La révélation d'un cancer est d'autant plus fréquente qu'il existe une suspicion clinique (PSA > 10 ng/ml ou toucher rectal anormal).

Les lésions de PIN de bas grade (grade 1 et 2) sont difficiles à différencier des lésions bénignes. Elles ne sont pas prises en compte et ne doivent pas être mentionnées sur le compte rendu des biopsies (35).

- *Les lésions d'atypies douteuses ou ASAP* (atypical small acinar proliferation) (2 à 5 % des biopsies) correspondent le plus souvent à des foyers

de prolifération suspects, de trop petite taille pour affirmer le diagnostic de cancer. Une seconde biopsie permet dans près de la moitié des cas de révéler une lésion adénocarcinomeuse (48, 49, 35).

Les informations minimales à échanger entre l'urologue et le pathologiste sont précisées selon l'acte pratiqué (biopsie prostatique, prostatectomie radicale, résection trans urétrale, adénomectomie).

- *Lors de biopsies de prostate :*

L'urologue doit indiquer au pathologiste les données du toucher rectal, la valeur du PSA total et du PSA libre (si opportun), l'appartenance à un groupe à risque familial ou ethnique et les éventuels traitements antérieurs (RTUP, radiothérapie, hormonothérapie ou chimiothérapie). La description topographique des prélèvements sera indiquée (cartographie) ainsi que la réalisation antérieure de biopsies prostatiques négatives ou douteuses (50).

Le pathologiste fournira une réponse spécifique selon la cartographie prostatique indiquant le nombre, la topographie et la longueur des carottes, leur longueur (mm) ou la proportion de tissu envahi (%) pour chacune (51, 98).

Le score de Gleason sera calculé en spécifiant les 2 grades majoritaires et la proportion de grade 4/5 du Gleason modifié (39).

Une atteinte capsulaire ou son franchissement, l'envahissement des vésicules séminales et l'invasion des gaines nerveuses (52) seront spécifiés.

- *Lors d'une résection transurétrale ou d'une adénomectomie :*

Lors d'une résection, le pourcentage de copeaux atteints doit être précisé. Il en est de même pour le rapport de tissu cancéreux sur le volume total d'une pièce d'adénomectomie.

Ces informations constituent des éléments de pronostic anatomopathologique qui contribuent à isoler des groupes de patients à risque de maladie localement évoluée.

- *Sur la fiche accompagnant la pièce de prostatectomie totale :*

L'urologue précisera, en plus des éléments cliniques rappelés pour la biopsie, le score de Gleason obtenu sur la biopsie, la technique chirurgicale mise en œuvre pour la prostatectomie (rétropubienne, périnéale ou laparoscopique) et un éventuel traitement antérieur, notamment hormonal néo adjuvant (53). Les incisions capsulaires iatrogènes per opératoires seront précisées (54).

Le pathologiste étudie la pièce de prostatectomie selon la technique de Stanford après encrage de la prostate (55, 56).

Le compte rendu histologique comportera le grade et score de Gleason et la proportion de grade 4/5 du Gleason modifié, le stade pathologique pT et pN, la topographie des localisations tumorales (zone de transition ou zone périphérique, latéralité, lobe droit, gauche, apex, col vésical ou vésicules séminales), un franchissement capsulaire focal ou étendu et sa localisation, l'envahissement des limites d'exérèses (marges) et l'atteinte des gaines vasculaires et péri nerveuses. Le nombre de lames étudiées, le nombre de lames positives et le nombre de lames avec marges positives seront précisés selon la topographie.

Le pathologiste distinguera les limites d'exérèse positives (marges) focales ou étendues, uniques ou multiples et leur topographie. Ces informations constituent des facteurs histo-pronostiques et sont prises en compte pour la proposition d'un traitement adjuvant (56, 57).

VII. FICHE DE PROSTATECTOMIE

CURAGE ILIO OBTURATEUR

Curages ilio Obturateur 0 : pas de tumeur 1 : méta 2 : suspect

Droit : **Nbre de ganglion :** **Extempo :** **Histo définitive :**

Gauche : **Nbre de ganglion :** **Extempo :** **Histo définitive :**

MACROSCOPIE

Poids : g hauteur : latéral : antéro-postérieur :

Zone : indurée – blanc – grisâtre – irrégulière -

Siège : Lobe droit : gauche : Portion Antérieure :

Extension : Vésicule séminale droite : gauche : Postérieure : Latérale :

HISTOLOGIE

Foyer principal *Blocs n°*

Score de Gleason : (.... +) Index mitotique : mitoses / 10 champs / obj 40.

Foyers secondaires *Blocs n°*

Score de Gleason : (.... +) Index mitotique : mitoses / 10 champs / obj 40.

Pourcentage de grade IV et V :

EXTENSION

Foyer principal *Blocs n°*

Lobe Droit – Gauche Partie postérieure – Latérale – Antérieure

Taille maximale Hauteur de coupe

Foyers secondaires *Blocs n°*

Lobe Droit – Gauche Partie postérieure – Latérale – Antérieure

Taille maximale Hauteur de coupe

Saine 0 Envahi 1 *Blocs n°*

Apex	Base	Vésicule séminale	droite	gauche
		Déférent	droit	gauche

Saine 0 Pénétration 1 Franchissement 2

Capsule *Siège : Lobe droit – gauche* *Portion : Antérieure – Postérieure - Latérale*

Sain 0 Envahi 1 Intraprostatiques *IP* *Extra prostatiques EP* *Blocs n°*

Filets nerveux

Apex	Base	Vésicule séminale	droite	gauche
		Déférent	droit	gauche

Vaisseaux Embols *Bloc n°*

Sain 0 Envahi 1 Intraprostatiques *IP* *Extra prostatiques EP* *Blocs n°*

Marges d'exérèse	Apex	Base	Vésicule séminale	Déférent
	Lobe	Droit	Gauche	
	Antérieur	Postérieur	Latéral	

Autres constatations

PIN HG *PIN BG* *Prostatite granulomateuse* *Blocs n°*

Commentaires

Score de Gleason **pT** **N** **M**

REFERENCES

- 1 De Koning H.J., Liem M.K., Baan C.A., Schröder F.H. Prostate cancer mortality reduction by screening : power and time frame with complete enrollment in the european randomised screening for prostate cancer (ERSPC) trial. *Int. J. Cancer* : 98, 000 - 000 (2002).
- 2 Chauvet B., Villers A., Davin J.L., Nahon S. Actualités sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers de prostate. *Bull Cancer* 2002 ; 89 : 37-45
- 3 D'Amico AV, R Whittington, SB Malkowicz, AA Renshaw, JE Tomaszewski, C Bentley , D Schultz, S Rocha, A Wein, JP Richie et al. Estimating the impact on prostate cancer mortality of incorporating prostate-specific antigen testing into screening. *Urology*. 58(3) :406-10, 2001 Sep.
- 4 Carroll P, C Coley, D McLeod, P Schellhammer, G Sweat, J Wasson, A Zietman, I Thompson et al. Prostate-specific antigen best practice policy – part I : Early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*. 57(2) :217-224, 2001 Feb.
- 5 Villers A, Soulie M, Haillet O, Boccon-Gibod L: Dépistage du Cancer de la Prostate (3) : Facteurs de risque, Histoire naturelle, évolution sans traitement. Caractéristiques des cancers dépistés. *Prog Urol* 1997; 7(4):655-661
- 6 Villers A, Grosclaude P, Haillet O, Abbou CC, Richard F, Boccon-Gibod L.: Dépistage du Cancer de la Prostate (1) : Évolution des connaissances et des pratiques depuis la conférence de consensus de 1989 *Progrès en Urologie* : 7: 508-515, 1997
- 7 Ferrini R, Woolf SH. Screening for prostate cancer in american men. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. American Cancer Society guideline Conference. 2000 Update, May 4-6, 2000 Atlanta 2000.
- 8 ANAES - Opportunité d'un dépistage de masse du cancer de prostate par le dosage du PSA. ANAES, Paris 1998.
- 9 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*. 2000 Dec;21(6 Suppl):273-309
- 10 ERSPC : Schroder FH, Bangma CH. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol*. 1997 Mar;79 Suppl 1:68-71.
- 11 Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 1999 Feb 1;38(2):83-91.
- 12 Schröder FH, Krane R, Rietbergen JBW, Hoedemaeker RF, Kirkels WJ and members of the ERSPC, section Rotterdam. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): An Update. *Eur Urol*;35:539-543, 1999.
- 13 De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH. Prostate cancer mortality reduction by screening : power and time frame with complete enrollment in the european randomised screening for prostate cancer (ERSPC) trial. *Int. J. Cancer* : 98, 000 - 000 (2002).
- 14 Stamey TA, Yemoto C, McNeal JE et al : Prostate cancer is highly predictable : a prognosis equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J. Urol*. 2000;163: 1155-1160
- 15 Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Baschet F, Cussenot I, L'Her J, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):483-7.
- 16 Hakana M, UH Stenman, A Aromaa, J Leinonen, T Hakulinen, P Knekt et al. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening : followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. *J. Urol*, 166(6) :2189-91 ; discussion 2191-2, 2001 Dec.
- 17 Schröder FH et al. Diagnosis, characterization and potential clinical relevance of prostate cancer detected at low PSA ranges. *European Urology*, Apr 2001, 39 suppl 4 : 49-53
- 18 Babaian RJ, DA Johnson, W Naccarato, A Ayala, VA Bhadkamkar, HA HA Fritsche et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml : relation to biopsy strategy. *J. Urol*, 165(3) :757-60, 2001 Mar.
- 19 Schröder FH, M Roobol-Bouts, AN Vis, T van Der Kwast, R Krane et al. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer – Validation of screening without rectal examination. *Urology*. 55(1) :83-90, 2001 Jan.
- 20 Krumholtz J, Carvalhal G, Ramos C, Smith D, Thorson P, Yan Y, Humphrey P, Roehl K, Catalona W. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 2002 Sep;60(3):469.
- 21 Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*. 1997 Jun;157(6):2183-90.
- 22 Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1977-80.
- 23 Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ et al. Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol* 1993; 149: 412A.
- 24 Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* Jan/1998; 159(1):5-12.
- 25 De la Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Ricordel I. The incidence of the variability of the free PSA/total PSA ratio on the early diagnosis of prostate cancer]. *Prog Urol* 1997; 7(3):455-463.
- 26 Villers A, Chautard D.: PSA libre : l'utilisation en routine

- est prématurée pour le dépistage du cancer de prostate. *Progrès Urol* 2000; 10 : 618-621.
- 27 Carroll PR et al. Serum prostate-specific antigen for prostate cancer early detection : Total, free, age-stratified, or complexed ? *Urology*. 57(4) :591-593, 2001 Apr.
 - 28 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* May 20/1998; 279(19):1542-1547.
 - 29 Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1456-60.
 - 30 Fang J, EJ Metter, P Landis DW Chan, CH Morrell, HB Carter et al. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer : results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 58(3) :411-6, 2001 Sep.
 - 31 Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):333-338.
 - 32 Potter SR, W Horniger, M Tinzl, G Bartsch, AW Partin et al. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*. 57(6) :1100-4, 2001 Jun.
 - 33 Schröder FH, Alexander FE, Bangma CHH, Hugosson J, Smith DS. Screening and Early Detection of Prostate Cancer. *The Prostate* 44:255-263, 2000.
 - 34 Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJJ. Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992; 23(3):223-241.
 - 35 Epstein JI, SR Potter et al. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings : implications and current controversies. *J. Urol*, 166(2) :402-10, 2001 Aug
 - 36 Bostwick DG. Staging prostate cancer—1997: current methods and limitations. Review] 86 refs]. *European Urology* 1997; 32 Suppl 3:2-14.
 - 37 Foster C, Bostwick DG. Pathology of the Prostate. In : Foster C, Bostwick DG, eds. *Majors Problems in Pathology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 191-227.
 - 38 Epstein JI, PC Walsh, HB Carter et al. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J. Urol*, 166(5) :1688-91, 2001 Nov
 - 39 Stamey TA, McNeal JE, Yemoto cm, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281(15):1395-1400.
 - 40 Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993; 149(6):1478-1481.
 - 41 Zagars GK, Ayala AG, von Eschenbach AC, Pollack A. The prognostic importance of Gleason grade in prostatic adenocarcinoma: a long-term follow-up study of 648 patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(2):237-245.
 - 42 Egevad I et al. Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images. *Urology*. 57(2) :291-295, 2001 Feb.
 - 43 Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* Mar/1997; 49(3):367-373.
 - 44 Park S., K Shinohara, GC Grossfeld, PR Carroll et al. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J. Urol*, 165(5) :1409-14, 2001 May.
 - 45 Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28(2):143-148.
 - 46 Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997; 158: 12–22.
 - 47 Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2000 Mar ;163 (3):819 -23 2000; 163(3):819-823
 - 48 Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco et al. Diagnosis of «suspicious for malignancy» in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* May/1998; 51(5):749-58.
 - 49 Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JB, Kruger AE, Schroder FH, van et al. Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study: the impact of borderline lesions. *Cancer* 1999; 85(1):145-52.
 - 50 Molinie V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, Dauge-Geffroy MC, Lefrere-Belda MA, de Fromont M, Lesourd A, Toublanc M, Berger N, Bouvier R, Villers A. Recommendations for reforming prostatic specimens. *Les Membres du Sous-Comite Prostate du Comite de Cancerologie de l'Association Francaise d'Urologie. Ann Pathol*. 1999 Dec;19(6):549-56.
 - 51 Dietrick DD, McNeal JE, Stamey TA. Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsies: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology* Jun/1995; 45(6):987-992.
 - 52 De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999; 54(6):1039-1043.
 - 53 Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt S, de la Torre M, Pedersen K, Jarlsfeldt I et al. Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. A study in total prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1993; 24(4):461-465.
 - 54 Barocas DA, M Han, JI Epstein, DY Chan, BJ Trock, PC Walsh, AW Partin et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer ? *Urology*.

- 58(5) :746-51, 2001 Nov.
- 55 Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol*. 1998;159(6):2009-12
 - 56 Epstein JI. The evaluation of radical prostatectomy specimens. Therapeutic and prognostic implications. *Pathol Annu* 1991; 26 Pt 1:159-210:159-210.
 - 57 McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(3):240-247.
 - 58 Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. 1997 Nov 1;80(9):1803-4.
 - 59 Carroll P, C Coley, D McLeod, P Schellhammer, G Sweat, J Wasson, A Zietman, I Thompson et al. Prostate-specific antigen best practice policy – part II : Early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*. 57(2) :2225-229, 2001
 - 60 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290.
 - 61 Schroder FH, van dC-K, I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 163(3):806-812.
 - 62 Kaver I, NJ Mabeesh, H Matzkin et al. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology*. 59(3) :405-8, 2002 Mar.
 - 63 RaveryV, Fontaine E, Villers A. Biopsies prostatiques : modalités techniques et conditions de l'examen. *Progrès Urol*, 10, 1271-1276, 2000
 - 64 Liu IJ, M Macy, YH Lai, Mk Terris et al. Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology*. 57(6) :1117-20, 2001.
 - 65 Epstein JI, PC Walsh, HB Carter et al. Importance of posterolateral biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology*. 57(6) :1112-6, 2001 Jun.
 - 66 Roerhborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated ultrasound guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347–352.
 - 67 Moulinier F, Ravery V, Toublanc M, Hoffman P, Hermieu JF, Delmas V et al. Negative prostate biopsies: Is rebiopsy necessary ? *Eur Urol* 1998; 33:137.
 - 68 Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, Moulinier F et al. Diagnostic value of ten systematic TRUS-guided prostate biopsies. *Eur Urol* 1999; 35(4):298-303.
 - 69 Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1994; 151: 1571–1574.
 - 70 Mitchell ID, BL Croal, A Dickie, NP Cohen, I Ross et al. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J. Urol*, 165(5) :1549-53, 2001 May.
 - 71 Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, Meyer GE, Ransom SD, Brawer MK. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to- total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol* 1998; 160(2):426-429.
 - 72 Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* May/1995; 153(5):1496-8
 - 73 Borboroglu PG, RL Sur, JL Roberts, CL Amling et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J. Urol*, 166(3) 866-70, 2001 Sep.
 - 74 Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Murphy GP, Moul JW. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate- specific antigen. *Urology* 1996; 48(Suppl):76-80.
 - 75 Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology*. 1996 Dec;48(6A Suppl):33-9.
 - 76 Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154(5):1791-1794.
 - 77 Letkowitz GK, GS Sidhu, P Torre, H Lepor, SS Taneja et al. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia after routine 12-core sampling ? *Urology*. 58(6) :999-1003, 2001 Dec.
 - 78 Djavan B, V Ravery, A Zlotta, P Dobronski, M Dobrovits, M Fakhari, C Seitz, M Susani, A Borkowski, L Boccon-Gibod, CC Schulman, M Marberger et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4 : when should we stop ? *J. Urol*, 166(5) :1679-83, 2001 Nov.
 - 79 Rovner ES, Schanne FJ, Malkowicz SB, Wein AJ. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. *J Urol* 1997; 158(1):138-141.
 - 80 Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994; 152 :1721-1729.
 - 81 Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2–12.
 - 82 Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992; 148(3):829-832.
 - 83 Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer* 1992; 70(9):2313-2318.
 - 84 Ravery V, Szabo J, Toublanc M, Boccon-Gibod LA,

- Billebaud T, Hermieu et al. A single positive prostate biopsy in six does not predict a low- volume prostate tumour. *British J Urol* May/1996; 77(5):724-728.
- 85 Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. *Cancer* 1990; 66: 1927-1932.
- 86 Prost J, Gros N, Bastide C, Bladou F, Serment G, Rossi D et al. Correlation between Gleason scores on prostatic biopsies and prostatectomy specimens. *Progres en Urologie*, Feb 2001, 11(1) : 45-48
- 87 Grossfeld GD, JJ Chang, JM Broeing, YP Li, DP Lubeck, SC Flanders, PR Carroll et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy : results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J. Urol* 165(3) :851-6, 2001 Mar.
- 88 Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, Moulinier F et al. Diagnostic value of ten systematic TRUS-guided prostate biopsies. *Eur Urol* 1999; 35(4):298-303.
- 89 Albertsen PC, Walters S, Hanley JA. A comparison of cause of death determination in men previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 or 1995. *J Urol* 2000; 163(2):519-523.
- 90 Soulie M, Villers A, Richaud P, Prapotnich D, Ruffion A, Grosclaude P et al. Competitive morbidity and its impact on life expectancy should be evaluated and taken into account in the treatment decision for localized prostate cancer. *Progres en Urologie*, Dec 2001, 11(6) : 1195-1204
- 91 Post PN, Kil PJ, Hendriks AJ, Janssen-Heijnen ML, Crommelin MA, Coebergh JW. Comorbidity in patients with prostate cancer and its relevance to treatment choice. *BJU Int* 1999; 84(6):652-656.
- 92 Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(8):613-621.
- 93 Partin AW, LA Mangold, DM Lamm, PC Walsh, JI Epstein, JD Pearson et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 58(6) :843-8, 2001 dec.
- 94 Rees MA, Resnick MI, Oesterling JE. Use of prostate-specific antigen, Gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urologic Clinics of North America* May/1997; 24(2):379-388.
- 95 Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994; 151(5):1315-20.
- 96 Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol*. 2001 May;165(5):1562-8.
- 97 Ross PL, Gerigk C, Gonen M, Yossepowitch O, Cagiannos I, Sogani PC, Scardino PT, Kattan MW. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 2002 May;20(2):82-8.
- 98 Ravery V, Schmid H-P, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer* 1996; 78: 1079-1084.
- 99 O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer published erratum appears in *J Urol* 1997 Dec;158(6):2253]. *J Urol* 1997; 158 :687-98.
- 100 Cornud F, Belin X, Flam T, Chretien Y, Deslignieres S, Paraf F et al. Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *British J Urol* Jun/1996; 77(6):843-850.
- 101 Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* Mar/1997; 202(3):697-702.
- 102 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnell M, Tomaszewski JE et al. Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and post-operative prostate-specific antigen failure in patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* Jun/1996; 14(6):1770-1777.
- 103 Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ et al. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995; 154: 1407-1411.
- 104 Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *European Urology* 1997; 32(2):160-165.
- 105 Stone NN, Stock RG, Parikh D et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998; 160: 1722-1736.
- 106 Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZ, Steinert BW. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *British J Urol* 1995; 75(6):778-781.
- 107 Alagiri M, Colton MD, Seidmon EJ, Greenberg RE, Hanno PM. The staging pelvic lymphadenectomy: implications as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *British J Urol* Aug/1997; 80(2):243-246.
- 108 Link RE, Morton RA et al. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*, Aug 2001, 28(3) : 491-8
- 109 Wawroschek F, H Vogt, D Weckermann, T Wagner, M Hamm, R Harzmann et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J. Urol*, 166(5) :1715-9, 2001 Nov.
- 110 Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, Steiner MS, Epstein JI. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(4):1077-1081.
- 111 Davis GL. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76(4):661-668
- 112 Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE.

- Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991; 145: 313–318.
- 113 Wolff JM, Ittel TH, Borchers H et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2653–2655.
 - 114 SOLOWAY MS, HARDEMAN SW, HICKEY D, RAYMOND J, TODD B, SOLOWAY S, MOINUDDIN M. Stratification of patient with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988 61 195-202
 - 115 Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1370–1380.
 - 116 Nelson CP, MA Rubin, M Strawderman, JE, Montie, MG Sanda et al. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 59(5) :740-6, 2002 May.
 - 117 Grossklaus DJ, CS Coffey, SB Shappell, GS Jack, SS Chang, MS Cookson et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J. Urol*, 167(5) :2032-5 ; discussion 2036, 2002 May
 - 118 Freedland SJ, GS Csathy, F. Dorey, WJ, Aronson et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J. Urol*, 167(2 Pt 1) :516-20, 2002 Feb.
 - 119 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271(5):368-374.
 - 120 D'Amico AV, Y Wu, MH Chen, M Nash, AA Renshaw, JP Richie et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J. Urol*, 165(1) :126-9, 2001 Jan.
 - 121 Lau WK, ML Blute, DG Bostwick, AL Weaver, TJ Sebo, H Zincke et al. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer : differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J. Urol*, 166(5) :1692-7, 2001 Nov.
 - 122 Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1499-1507.
 - 123 Roberts WW, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Carducci M, Han M, Epstein JI, Eisenberger MA, Walsh PC, Partin AW. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1033-7.
 - 124 Cheung R, MD Altschuler, AV D'Amico, SB Malkowicz, AJ Wein, R Whittington et al. ROC optimizations may improve risk stratification of prostate cancer patients. *Urology*. 57(2) :286-290, 2001 feb.
 - 125 Han M, S Piantadosi, ML Zahurak, LJ Sokoll, DW Chan, JI Epstein, PC Walsh, AW Partin et al. Serum acid phosphatase level and biochemical recurrence following radical prostatectomy for men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 57(4) :707-711, 2001 Apr.
 - 126 Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Aug 1;48(1):313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3):609-615.
 - 127 Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, Willett CG, Efid JT. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994; 151(3):640-645.
 - 128 Kattan MW, L Potters, JC Blasko, DC Beyer, P Fearn, W Cavanagh, S Leibel, PT Scardino et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 58(3) :393-9, 2001 Sep.
 - 129 Nag S, Beyer D, Friedland J et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789–799.
 - 130 Lee R, Penson DF et al. Treatment outcomes in localized prostate cancer : a patient-oriented approach. *Seminars in Urologic Oncology*, Feb 2002, 20 (1) : 63-73
 - 131 Diefenbach MA, Dorsey J, Uzzo RG, Hanks GE, Greenberg RE, Horwitz E, Newton F, Engstrom PF et al. Decision-making strategies for patients with localized prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology*, Feb 2002, 20(1) : 55-62
 - 132 Albertsen PC, Walters S, Hanley JA. A comparison of cause of death determination in men previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 or 1995. *J Urol* 2000; 163(2):519-523.
 - 133 Lowe BA, Barry JM. The predictive accuracy of staging transurethral resection of the prostate in the management of stage A cancer of the prostate: a comparative evaluation. *J Urol* 1990; 143(6):1142-1145
 - 134 Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242–248.
 - 135 Lu-Yao GL, Yao S-L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–910.
 - 136 Griebbling TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 156–164.
 - 137 Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460–465.
 - 138 Brasso K, Friis S, Juel K et al. Mortality of patients with clinically localised prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999; 161: 524–528.
 - 139 Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ.

- Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975–980.
- 140 Carter HB, PC Walsh, P. Landis, JI Epstein et al. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent : preliminary. *J. Urol*, 167(3) :1231-4, 2002 Mar.
 - 141 McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 Jan 15;82(2):342-8.
 - 142 Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994; 151: 1326–1329
 - 143 Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993, 150: 905–907.
 - 144 Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2):1831-1836.
 - 145 Hülnd H, Hübner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T1, T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 44: 211–214.
 - 146 Cheng CW, Bergstralh EJ, Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl):996-1004.
 - 147 Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161(4):1223-1227.
 - 148 Schmid HP, Mihatsch MJ, Hering F, Rutishauser G. Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy. *European Urology* 1997; 31(1):11-16.
 - 149 Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(24):1781-1788.
 - 150 Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 424–428.
 - 151 Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1996; 156: 873–877.
 - 152 Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1465-72.
 - 153 Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998; 159: 2013–2017.
 - 154 Soloway MS, K Pareek, R Sharifi, Z Wajzman, D McLeod, DP Wood, A Puras-Baez et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer :5- years results. *J. Urol*, 167(1) :112-6,2002 jan.
 - 155 Kolitsi Z, Dahl O, Van Loon R, Drouard J, Van Dijk J, Ruden BI et al. Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother Oncol* 1997; 45(3):217-223
 - 156 Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149):267-272.
 - 157 Zelefsky MJ, Lyass O, Fuks Z et al. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3380–3385.
 - 158 Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1243-52.
 - 159 Zelefsky MJ, Z Fuks, HJ Lee, D Lombardi, CC Ling, VE Reuter, ES Venkatraman, SA Leibel et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J. Urol*, 166(3) :876-81, 2001.
 - 160 Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Lee WR, Coia LR. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(2):325-330.
 - 161 Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(2):507-512
 - 162 Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3):635-642.
 - 163 Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(14):2740-6.
 - 164 Zelefsky MJ, Leibel SA, Graudín PB et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491–500.
 - 165 Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < or = 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3):649-654.
 - 166 Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 543–550.

- 167 Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):327-33.
- 168 Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):947-956.
- 169 Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol*. 1995 Sep;154(3):1096-9.
- 170 Peneau M. Radiotherapie interstitielle et cancer prostatique. Analyse de la litterature. Sous-Comite Cancer de Prostate du CCAFU. *Prog Urol* 1999; 9: 440-451.
- 171 Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89(1):135-141.
- 172 Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(1):221-230.
- 173 Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57(3):315-321.
- 174 Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1):31-39.
- 175 Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1187-1192.
- 176 Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy: treatment strategies. *J Urol* 1999; 162(2):421-426.
- 177 Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999; 161(1):156-162.
- 178 Fowler JE, Jr., Bigler SA, Kolski JM, Yee DT. Early results of a prospective study of hormone therapy for patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* Mar 15/1998; 82(6):1112-7.
- 179 Johansson JE, Adami HO, Andersson SO et al. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267: 2191-2196.
- 180 Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 1431-1436.
- 181 Stephenson AJ, AG Aprikian, L Souhami, H Behlouli, AI Jacobson, LR Begin, S Tanguay et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology*. 59(5) :652-6, 2002 May.
- 182 Stamey TA, IM Johnstone, JE McNeal, AY Lu, CM Yemoto et al. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22ng./ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology : prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J. Urol*, 167(1) :103-11, 2002 Jan.
- 183 Epstein JI. Pathologic features that predict progression of disease following radical prostatectomy. In : Foster C, Bostwick DG, eds. Major problem in pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 228-244
- 184 Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152 :1850-7.
- 185 Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2):1837-1842.
- 186 Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of post-operative progression?. *J Urol* 1997; 157(1):241-243.
- 187 Blute ML, EJ Bergstralh, A Iocca, B Scherer, H Zincke et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J. Urol*, 165(1) :119-25, 2001 Jan.
- 188 Stamey TA, Kabalin JN, McNeal LE et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076-1083.
- 189 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):1591-1597.
- 190 Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 1997 Mar;49(3):322-6.
- 191 Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-453.
- 192 ASTRO. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5):1035-1041.
- 193 Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotecki RA, Shipley WU. Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*. 1996 Aug;40(2):159-62.
- 194 Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ Jr, Maxa LS, Shrake PD. Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. 1999 Dec;54(6):968-71.
- 195 Critz F et al. A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer : undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of

- Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. *J. Urol*, 167(3) :1310-3, 2002
- 196 Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Feb 1;46(3):559-66.
- 197 Richaud P, Mazeron JJ. Hormono-radiotherapy of non-metastatic prostate cancers. *Cancer Radiother*. 2002 May;6(3):175-82
- 198 Van den Ouden D, Schroder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol*. 2000 Jun;18(3):194-203
- 199 Bolla M, Gonzales D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300.
- 200 Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):103-6.
- 201 Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation. *Cancer* 1997; 80(4):764-775.
- 202 Horwitz EM, Winter K, Hanks GE et al. Long-term outcome for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with adjuvant hormones and radiation therapy versus radiation therapy alone: subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (Suppl): 220–221.
- 203 Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-61. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013–1021.
- 204 Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P et al. Radical prostatectomy can provide cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379.
- 205 Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 1447–1452
- 206 Van den Ouden D, Hop W, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160: 1392–1397.
- 207 Bonney WW, Schned AR, Timberlake DS. Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomized trials. *J Urol* Nov/1998; 160(5):1754-1760.
- 208 Anonymous. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *British J Urol* 1997; 79(2):235-46.
- 209 Kaisary AV. Antiandrogen monotherapy in the management of advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31 (Suppl 2): 14–19.
- 210 Abrahamson PA Treatment of locally advanced prostate cancer—a new role for antiandrogen monotherapy? *Eur Urol*. 2001;39 Suppl 1:22-8.
- 211 Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. *Urology* 1989; 33: 27–36
- 212 van Aubel OG, Hoekstra WJ, Schroder FH. Early orchiectomy for patients with stage D1 prostatic carcinoma. *J Urol*. 1985 Aug;134(2):292-4.
- 213 The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol*. 1997 79: 235–246.
- 214 Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):931-939.
- 215 Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B et al. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 139–147.
- 216 Petrovich Z, lieskovsky G, Stein JP, Huberman M, Skinner DG et al. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *Bju International*, Apr 2002, 89(6) : 604-11
- 217 Petrovich Z., G. Lieskovsky, B. Langholz, M. Huberman, O. Streeter, DG Skinner et al. Nonrandomized comparison of surgery with and without adjuvant pelvic irradiation for patients with pT3N0 adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin oncologie (CCT)* 24(6) : 537-546, 2001
- 218 Anscher *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001
- 219 Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M et al. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 53–58
- 220 Choo R., G. Hruby, J. Hong, E. Hong, G. Deboer, C. Danjoux, G. Morton, L. Klotz, E. Bhak, A. Flavin et al. Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy : to irradiate or not ? *Int. J. radiation oncology biol. Phys*. Vol 52, No3, pp. 674-680,2001
- 221 Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, Pisansky TM, Alexander EE, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol*. 2000 Apr; 163(4):1178-82.

- 222 Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 160(2):299-315.
- 223 Lowe BA, Lieberman SF. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1452-6.
- 224 Watson RB, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 1996; 48(1):80-90.
- 225 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):733-739.
- 226 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):1818-1824.
- 227 Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retro-pubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology*. 1999 Oct;54(4):682-8.
- 228 Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol*. 2001 Aug;166(2):508-15; discussion 515-6.
- 229 Chawla AK, HK Thakral, AL, Zietman, WU Shipley et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma : analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology*. 59(5) :726-31, 2002 May.
- 230 Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, Henning JM, Stier DM, Carroll PR. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1171-7.
- 231 Han M, CR Pound, SR Potter, AW Partin, JI Epstein, PC Walsh et al. Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancer and positive surgical margins : therapeutic implications. *J. Urol*, 165(3) :864-6, 2001 Mar.
- 232 Koppie TM, GD Grossfeld, DM Nudell, VK Weinberg ; PR Carrll et al. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy ? *J. Urol*, 166(1) :111-5, 2001
- 233 Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; 153: 1580–1586.
- 234 Scherr D, WR Pitts, ED Vaughn et al. Diethylstilbesterol revisited : androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J. Urol*, 167 :535-8, 2002 Feb.
- 235 Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? *Eur Urol*. 2001;39 Suppl 1:15-21.
- 236 Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265–269.
- 237 Prostate cancer trialist Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1491-8.
- 238 Schmitt B, TJ Wilt, PF Schellhammer, V DeMasi, O Sartor, ED Crawford, CL Bennett et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer : A systematic review. *Urology*. 57(4) :727-732, 2001 Apr.
- 239 Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of patients with metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32: 391-395.
- 240 Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1579-82
- 241 Rambeaud JJ. Intermittent complete androgen blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 32–37.
- 242 Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology*. 1999 Mar;53(3):530-4.
- 243 Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol*. 1999;35 Suppl 1:27-31.
- 244 Rigaud J, Le Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, Bouchot O. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. *Progrès en urologie* 2002,12,232-239
- 245 Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 749–756.
- 246 Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415–1418.
- 247 Matzkin H, Eber P, Tood B et al. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prognostic cancer. *Cancer* 1992; 70: 2302–2308
- 248 Smith JA JR, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC? DE Gery A. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997 157 1329-1334
- 249 Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad PM et al. Clinical predictors of androgeno-independent prostate cancer and survival in the prostate specific era. *Urology* 2002 Jul; 60(1): 120-4
- 250 Benaim EA, CM Pace, PM Lam, CG Roehrborn et al. Nadir prostate-specific antigen as a predictor of progression to androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 59(1) :73-8, 2002 Jan.
- 251 Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith

- JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *J.A.M.A* 1991; 265 : 618-621
- 252 Ishikawa A, Soloway MS, Van der Zwaag R, Todd B. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989 141 1139-1142
- 253 Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a young age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 20 605-608
- 254 Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, Imbriaco M, Horak I, Conolly M, Ding C, Ouyang P, Kelly WK, Scher HI. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):948-57.
- 255 George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 303-310.
- 256 Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1997; 11: 1551-1560.
- 257 Scher HI, Mazundar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1623-1634.
- 258 Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997; 33: 560-565.
- 259 Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 56-64.
- 260 Litwin MS, DP Lubeck, ML Stoddard, DJ Pasta, SC Flanders, JM Henning et al. Quality of life before death for men with prostate cancer : results from the CaPSURE database. *J Urol*. 165(3) :871-5, 2001.
- 261 Hussein M, Wolf M, Marshall E et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1868-1875.
- 262 Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160: 1220-1229.
- 263 Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34 (Suppl 3): 18-23.
- 264 Scher HI, Liebertz C, Kelly WK et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928-2938.
- 265 Kucuk O, E Fisher, CM Moin pour, D Coleman, MHA Hussain, AO Sartor, GS Chatta, BA Lowe, MA Eisenberger, ED Crawford et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed : A southwest Oncology Group Study (SWOG 9235). *Urology*. 58(1) :53-58, 2001 Jul.
- 266 Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology*. 1999 Dec;54(6A Suppl):8-14..
- 267 Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: a decade of progress? *Ann Oncol*. 2000 Dec;11(12):1523-30.
- 268 Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):1098-109
- 269 Petrylak DP. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology*. 1999 Dec;54(6A Suppl):30-5.
- 270 Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *J Urol*. 2000 May;163(5):1481-5.
- 271 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764.
- 272 Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W, Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3160-6.
- 273 Logothetis Seminars in Oncology 2001
- 274 Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, Shelton G, Weitzman A, Judge T, England-Owen C, Zuech N, Pfaff C, Newhouse J, Bagiella E, Hetjan D, Sawczuk I, Benson M, Olsson C. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5 Suppl 17):28-33.
- 275 Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1457-65.
- 276 Oudard S, Caty A, Humblet Y, Beauvain M, Suc E, Piccart M, Rolland F, Fumoleau P, Bugat R, Houyau P, Monnier A, Sun X, Montcuquet P, Breza J, Novak J, Gil T, Chopin D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol*. 2001 Jun;12(6):847-52.
- 277 Ben-Josef E, Porter AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med*. 1997 Feb;29(1):31-5.
- 278 Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol*, Jan 2001, 165(1) p136-40
- 279 Cabane J, Etarian C, Louvet C, Robert A, Blum L, Wattiaux MJ, Imbert JC. Disseminated intravascular coagulation associated with prostatic cancer. *Rev Med Interne*. 1995;16(3):219-24..
- 280 Goldenberg SL, Fenster HN, Perler Z, McLoughlin MG. Disseminated intravascular coagulation in carcinoma of prostate: role of estrogen therapy. *Urology*. 1983 Aug;22(2):130-2

- 281 Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1993; 43: 649–659.
- 282 Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154: 1412–1417.
- 283 Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439–444.
- 284 Ross RW, EJ Small et al. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol*, 167(5) :1952-6, 2002 May
- 285 Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1219-22.
- 286 Strum SB, McDermed JE, Scholz MC et al. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997; 79: 933–941.
- 287 Moyad MA. Complementary/alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients: reevaluating the existing indirect data from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology*. 2002 Apr;59(4 Suppl 1):20-33.
- 288 Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395–406.
- 289 Hanlon AL, Moore DF, Hanks GE. Modeling postradiation prostate specific antigen level kinetics: predictors of rising postnadir slope suggest cure in men who remain biochemically free of prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 Jul 1;83(1):130-4.
- 290 Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology*. 1999 Mar;53(3):530-4.
- 291 Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* Oct/1997; 158(4):1441-5
- 292 Haese A, Huland E, Graefen M, Hammerer P, Noldus J, Huland H. Ultrasensitive detection of prostate specific antigen in the followup of 422 patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 161(4):1206-11.
- 293 Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP. The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol* 1993; 150(6):1856-1859.
- 294 Ferguson JK, Oesterling JE. Patient evaluation if prostate-specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy. *Urol Clin North Am*. 1994 Nov;21(4):677-85.
- 295 Terris MK, Freiha FS, McNeal JE, Stamey TA. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol*. 1991 Jul;146(1):78-84
- 296 Seltzer M, Naitoh J, Cangiano T et al. Comparison of computed tomography (CT), positron emission tomography (PET), and monoclonal antibody scan (MAB) for evaluation of lymph node (LN) metastasis in patients with PSA relapse after treatment for localized prostate cancer (CAP). *J Urol* 1998; 159: 288A.
- 297 Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* Apr/1998; 159(4):1234-1237.
- 298 Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG et al. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen with outcome as assessed by systemic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997; 79: 328–336.
- 299 Cher ML, Bianco FJ, Lam JS et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387–1391.
- 300 Modoni S, Calo E, Nardella G, Ritrovato G, Frusciante V. PSA and bone scintigraphy. *Int J Biol Markers*. 1997 Oct-Dec;12(4):158-61.
- 301 Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 1991 Sep;32(9):1713-7.
- 302 Liu IJ, MB Zafar, YH lai, GM Segall, MK Terris et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology*. 57(1) :108-111, 2001.