¯U/96 sup 1a/6/98-158 9/09/01 12:53 Page 101

MODALITES DE SUIVI DU CANCER PROSTATIQUE AVANCE SOUS TRAITEMENT HORMONAL

G. FOURNIER, T. PIECHAUD, D. CHAUTARD, J. HUBERT, T. FLAM, M. PENEAU, G. CARIOU, O. CUSSENOT.

(CCAFU: Sous Comité Cancer de Prostate Avancé)

RESUME

La surveillance des patients atteints de cancer prostatique métastasé sous traitement hormonal a plusieurs objectifs: le contrôle de l'efficacité du sevrage androgénique, l'évaluation de l'observance et de la tolérance au traitement, et le dépistage de la phase d'échappement pour d'éventuelles modifications thérapeutiques.

Le suivi de ces patients est clinique (TR pour l'appréciation de la réponse locale) et biologique avec au minimum un dosage de PSA pour juger de l'hormonosensibilité de la tumeur. Un contrôle de la testostéronémie lors du premier bilan vérifie l'efficacité de la castration en cas de traitement par agonistes de la LHRH.

Le taux de PSA à 3 mois et/ou 6 mois après début du traitement a une valeur pronostique reconnue sur la durée de réponse à l'hormonothérapie et la survie. Le premier contrôle se justifie donc à trois mois puis tous les 6 mois en période asymptomatique pour un dépistage biologique de la phase d'échappement. Le dosage systématique des PAP (phosphatases acides prostatiques) est inutile.

Chez le patient asymptomatique et dont le PSA reste stable sous traitement, la scintigraphie osseuse, la radiographie pulmonaire et l'échographie hépatique et rénale ne doivent pas être prescrites de façon systématique, car leur coût est élevé, et leurs résultats ne modifieraient pas le traitement en cours.

En revanche ils deviennent indispensables lors de l'apparition de signes cliniques d'échappement. La scintigraphie osseuse permettra de cibler l'irradiation d'un site osseux douloureux. En cas de dyspnée, la radio pulmonaire recherche une métastase ou des signes de pneumopathie interstitielle en cas de traitement par nilutamide.

Lors des complications évolutives de l'échappement hormonal (douleurs, atteinte neurologique, compression urétérale...), le choix des examens complémentaires dépend de la situation clinique.

INTRODUCTION

La fréquence des patients atteints de cancer prostatique métastatique est élevée, puisque des métastases osseuses sont présentes dans 25% des cas lors du diagnostic et plus de 25% des cancers cliniquement localisés ont en réalité des métastases ganglionnaires (stades B: 20% et C: 50%). Ces patients vont bénéficier d'un traitement par sevrage androgénique efficace du fait de l'hormono-sensibilité rencontrée dans 80% des cas. La surveillance de ces patients a pour objectif principal de suivre l'évolution du cancer sous

traitement (réponse initiale, détection de l'échappement hormonal et de ses complications), mais aussi de s'assurer de l'observance au traitement quand une castration chimique est prescrite, et de rechercher des complications potentielles des traitements hormonaux (agonistes de LHRH, anti-androgènes stéroïdiens ou non).

L'évolution habituelle du cancer de la prostate métastatique sous traitement hormonal est scindée en une phase d'hormono-sensibilité qui précède la période de l'échappement hormonal, inéluctable, et fait entrer le patient dans la phase terminale de la maladie. Les tumeurs hormono-résistantes d'emblée posent les mêmes problèmes thérapeutiques que lors de l'échappement hormonal. La durée de la réponse au traitement des stades D2 varie de quelques mois à plusieurs années. La médiane de survie est de 30 mois et la survie à 5 ans est voisine de 20% [18].

La surveillance clinique régulière de ces patients est essentielle, car elle permet de juger de l'amélioration des symptômes initiaux sous traitement, et de guider les modalités du traitement palliatif symptomatique lors de l'échappement hormonal. En revanche, l'utilité des examens complémentaires (PSA, imagerie...) aux différents stades de l'évolution doit être précisée, pour permettre d'épargner au patient des examens inutiles, et à la communauté un surcôut économique.

A - SURVEILLANCE AU COURS DES PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT

1. Evaluation de la réponse initiale à l'hormonothérapie

Elle est appréciée sur la disparition des symptômes (douleurs osseuses, altération de l'état général, troubles mictionnels) et la diminution du volume tumoral (toucher rectal). Dans le cas particulier des patients qui ont une obstruction supra-vésicale par envahissement urétéral, l'échographie rénale (et/ou l'urographie intra-veineuse) et la créatininémie dans les premières semaines de traitement (castration chirurgicale, ST 52* en intra-veineux...) permettent de juger rapidement de la levée de l'obstruction (parfois sous couvert d'une néphrostomie transitoire en cas d'insuffisance rénale initiale).

2. Valeur pronostique de la décroissance du PSA en début de traitement

Le PSA est un bon marqueur du suivi de l'évolution du cancer prostatique métastasé, et il est supérieur aux phosphatases acides prostatiques (PAP). En effet, 76 à 100% des patients au stade D ont un PSA élevé avant traitement, contre 49 à 78% pour les phosphatases acides prostatiques (PAP) [9, 20, 29]. De nombreuses publications ont étudié l'intérêt pronostique du PSA (prédiction de la durée de réponse au traitement hormonal), qu'il s'agisse de la valeur initiale avant traitement ou de la décroissance du PSA au cours des 3 à 6 premiers mois:

Valeur pronostique du taux de PSA avant traitement:

Le taux de PSA initial reflète l'étendue de l'atteinte métastatique, à l'exception des rares tumeurs non secrétantes de PSA. La valeur pronostique de ce paramètre est diversement appréciée dans la littérature (tableau 1). Pour Petros ce paramètre ne doit pas être retenu pour la prédiction de la durée de la réponse au traitement [30].

Décroissance du PSA sous traitement:

De manière générale et quel que soit le critère étudié, plus rapide est la décroissance ou la normalisation du PSA, meilleur est le pronostic. La décroissance du PSA peut être évaluée selon plusieurs critères:

• le taux de PSA à 3 mois ou à 6 mois (tableau 2).

Tableau 1 : Valeur pronostique du PSA initial avant traitement dans les cancers prostatiques métastasés

Auteur	Nbre de patients (stade)	Valeur pronostique
KURIYAMA, 1981 [17]	96 (D2)	PSA inversement proportionnel à la durée de survie
SIDDALL, 1986 [32]	34 (D)	Pas de corrélation PSA/ réponse au traitement.
COOPER, 1990 [4]	60 (D2)	Pronostic meilleur si PSA < 300 ng/ml
ARAI, 1990 [2]	51 (D)	Pas de corrélation avec SSP (*) ou survie globale.
MATZKIN, 1992 [20]	57 (D2)	PSA<99, SSP>36 mois 99<PSA<499, SSP: 12,7 mois. PSA>500, SSP: 7,4 mois
ZAGARS, 1994 [39]	106 (D1)	Pas de valeur pronostique

(*) SSP: Survie sans progression

Tableau 2 Signification pronostique du PSA à 3 ou 6 mois

Auteur	Critère pronostique retenu
STAMEY, 1989 [36]	Bon pronostic si PSA à 6 mois normal ou indétectable
COOPER, 1990 [4]	Faible risque de progression à 2 ans si PSA<10ng/ml à 3 ou 6 mois.
MULDERS, 1992 [26]	PSA<10 à 6 mois: SSP (*): 22,7 mois; survie 33,2 mois. PSA>10: SSP: 12,5 mois et survie 18,8 mois.
ABBOU, 1992 [1]	PSA normal à 3 mois: SSP 24 mois, survie 29 mois PSA élevé: SSP 17 mois, survie 24 mois
MATZKIN, 1992 [20]	Progression 18% si PSA < 4 à 3 ou 6 mois Progression 69% si PSA > 4
SMITH, 1993 [35]	PSA<4 à 3 mois: SSP 30 mois, médiane de survie >39 mois. PSA>4: SSP 17,5 mois et survie de 28,5 mois.
ZAGARS, 1994 [39]	Stades D1: % de progression clinique à 5 ans en fonction du PSA. PSA détectable à 3 et 6 mois: progression 100% . PSA indétectable à 3 et 6 mois: progression 5%.

(*) SSP: Survie sans progression

• la valeur minimale du PSA sous traitement (tableau 3).

• le taux de décroissance du PSA et la demi-vie du PSA:

Contrairement aux précédents, ces paramètres prennent en compte la valeur du PSA avant traitement. Pour Mecz, le pronostic est meilleur si la demi-vie du PSA est inférieure à 15 jours (après castration chirurgicale) [22]. Dans la série de Arai, le rique de progression au cours de la première année est significativement plus faible si la baisse du PSA est supérieure à 80% à 1 mois. De plus les patients dont le PSA est à sa valeur minimale à 1 mois ont un risque de progression dans les 2 ans très inférieur à ceux dont le PSA reste élevé à 3 mois [2]. Enfin pour Matzkin, le risque de progression est corrélé au pourcentage de décroissance du PSA à 3 et 6 mois (diminution > 90% du PSA initial: progression 32%, diminution < 90%: progression 84%) [20].

En pratique

• Si la valeur pronostique du PSA avant traitement semble discutable, en revanche, le dosage du PSA à 3 et/ou 6 mois est retenu par la majorité des auteurs pour estimer le pronostic [1, 20, 30, 36]. Ce critère n'a cependant pas de valeur absolue pour un patient donné [3, 20]. Le sous groupe de patients dont le taux de PSA est normal ou indétectable à 3 et 6 mois est celui qui a la plus grande probabilité de réponse prolongée au traitement hormonal.

• Le dosage des PAP et le suivi de l'évolution des sites de fixation osseux à la scintigraphie osseuse en tant que critères pronostiques après l'initiation du traitement doivent être abandonnés car inférieurs au PSA [8, 24, 33].

B - DETECTION DE L'ECHAPPEMENT HORMONAL

Après la phase initiale de réponse au traitement hormonal, la surveillance doit être régulière afin de détecter et de traiter précocement les complications de l'échappement hormonal. En effet, la progression clinique survient dans un délai variable, après environ 12 à 18 mois de traitement chez les patients de stade D2.

La surveillance clinique est essentielle car

Tableau 3 : Valeur pronostique de la valeur minimale du PSA obtenue sous traitement hormonal.

Auteur	Critère pronostique
ERCOLE, 1987 [9]	Réponse favorable si PSA <4 dans les 3 mois
DAVER, 1988 [7]	Survie supérieure si PSA normalisé/ non normalisé.
COOPER, 1990 [4]	SSP (*) et survie plus longue si PSA<10 ng/ml (pas de différence si PSA <2 ou 2 à 10)
DUPONT, 1991 [8]	PSA<4 (SSP et survie)
MULDERS, 1992 [26]	Meilleur pronostic si PSA<10ng/ml
MATZKIN, 1992 [20]	PSA <4 ng/ml - SSP >36 mois ; 4< PSA <49 - SSP: 12 mois ; PSA >50 - SSP: 6 mois.
MILLER, 1992 [23]	Meilleur pronostic si PSA<4

(*) SSP: Survie sans progression

l'apparition de symptômes détermine la modification du traitement hormonal à ce stade: interruption du traitement par antiandrogène seul dans un premier temps ("antiandrogen withdrawal syndrome") puis, en cas d'inefficacité, mise en route d'un traitement de seconde ligne et des traitements palliatifs. Par contre, en pratique, quels sont les examens complémentaires nécessaires et à quelle périodicité doivent ils être prescrits pour le suivi des patients asymptomatiques: PSA, PAP, scintigraphie osseuse, échographie hépatique et de l'appareil urinaire, radiographie pulmonaire ?

1. PSA

Il est bien établi que le dosage régulier du PSA chez les patients asymptomatiques permet une détection plus précoce de l'échappement (échappement "biologique"). En effet l'élévation du PSA précède le plus souvent de plusieurs mois l'apparition des symptômes cliniques: durée moyenne de 6 mois (1 - 40 mois) pour ERCOLE [9], et dans la série de Dupont et al., l'élévation du PSA est observée 12 mois avant chez 47% des patients et 6 mois avant chez 65% d'entre eux [8].

Ainsi, quand le PSA est normalisé, son dosage à intervalles réguliers permet une détection précoce de la phase d'échappement biologique et peut conduire à une modification de traitement (withdrawal syndrome).

Il faut cependant souligner que le PSA n'est pas un marqueur totalement fiable de l'échappement. En effet, plusieurs publications font état de la possibilité d'une progression clinique à PSA normal: 13% à 18% des cas (en moyenne 15%) pour Dupont et Fossa (respectivement sur 166 et 152 patients) [8, 10], voire 34% pour Leo (sur 38 patients) [19].

Deux mécanismes pourraient expliquer la possibilité pour une tumeur de progresser malgré un taux de PSA normal en cas de sevrage androgénique:

La production du PSA par la cellule prostatique elle-même est régulée par les androgènes:

Les traitements antiandrogènes ont une action propre sur la production de PSA, indépendamment de l'activité anti-tumorale, et la décroissance du PSA sous traitement hormonal n'est pas toujours proportionnelle à la réduction du volume tumoral. Cet effet direct des antiandrogènes sur le PSA lui même, a été suggéré par les travaux expérimentaux de CSAPO [5], et chez l'homme par Leo [19]. Par ailleurs, chez la souris nude, il a été montré que le PSA pouvait diminuer sous l'effet du sevrage androgénique par diminution de l'expression du gène du PSA lui même, sans modification du volume tumoral [11]. Chez l'homme, l'intensité cellulaire du marquage anti-PSA en immuno-histochimie est plus faible pour des tumeurs traitées par sevrage androgénique que pour des tumeurs non traitées, à grade comparable [12]. Enfin, au niveau moléculaire, il a été montré sur des lignées LNCaP, que l'expression du gène du PSA (étudiée par Northern blot), diminue en l'absence d'androgènes [13, 38].

Sous traitement hormonal, la proportion de cellules peu différenciées qui secrètent moins de PSA augmente au niveau de la tumeur:

La production de PSA est inversement proportionnelle au score de GLEASON (PSA sérique, études immunohistochimiques par les anticorps anti-PSA) [14, 28]. Le rapport PSA/ADN sous traitement hormonal est plus bas dans les tumeurs peu différenciées d'évolution rapide que celles qui sont bien différenciées et d'évolution lente [37]. La régulation de la production du PSA par les androgènes s'effectue par le biais du récepteur aux androgènes. Une mutation du gène de ce récepteur modifie sa structure, son affinité pour les androgènes [25] et par conséquent la production du PSA. La faible expression du

PSA observée dans les tumeurs peu différenciées pourrait ainsi être expliquée par l'existence d'une mutation dans ces tumeurs [30].

2. Autres examens complémentaires

PAP

Cet examen n'a plus d'intérêt depuis l'utilisation du PSA. En effet, le PSA est plus sensible pour la détection de l'échappement hormonal (87% contre 61% des cas dans la série de Dupont, et le dosage simultané des deux marqueurs au cours du suivi n'apportent aucun bénéfice pour la détection de l'échappement [8].

Créatininémie

Son dosage systématique est discutable car son élévation survient tardivement dans l'évolution du retentissement sur le haut appareil urinaire.

Scintigraphie osseuse

En pratique courante, chez les patients asymptomatiques et dont le PSA est normal, la prescription de scintigraphies osseuses à intervalles réguliers est inutile et coûteuse (tableau n°4). En effet, la progression de la maladie est mieux détectée par le PSA [24, 27, 33], l'interprétation des clichés est parfois difficile, et l'apparition de nouveaux sites de fixation (ou l'aggravation de lésions déjà connues) chez un patient asymptomatique (absence de douleurs osseuses) ne modifie pas l'attitude thérapeutique.

Echographie

La réalisation d'une échographie rénale systématique semestrielle chez les patients asymptomatiques à PSA stable sous traitement est inutile. En effet, quand le PSA est stable le risque de voir apparaitre une dilatation urétérale par obstruction supravésicale est mineur.

L'échographie trans-rectale de la prostate n'a pas d'intérêt car des métastases à distance peuvent progresser sans modification de la tumeur primitive et le toucher rectal apprécie facilement l'extension loco-régionale (blindage pelvien).

L'échographie hépatique est peu utile du fait de la rareté des localisations hépatiques du cancer de la prostate.

Radiographie pulmonaire

En dehors des cas où il existe des localisations intrathoraciques initiales (poumon, plèvre) (6% des cas), et bien que leur coût soit bas (tableau n°4), des radiographies pulmonaires répétées sont sans intérêt au cours du suivi, en l'absence de manifestations cliniques (dyspnée, douleur thoracique...).

Tableau 4 Coût des examens complémentaires (Septembre 1994)

EXAMENS	**COUT (F.F.)**
PSA	176 F
Radiographie pulmonaire	157 F
Echographie Foie + Reins	372 F
Echographie Endorectale prostate	372 F
Urographie Intra Veineuse	850 F environ
Scanner Abdomino pelvien	537 F
Scintigraphie Osseuse	2123 F
Numération - formule sanguine	52 F
VS	14 F
Ionogramme sanguin	97 F
Créatininémie	18 F
Calcémie	26 F
ECBU + Culture + ATBG	44 F 132 F 70 F
Total:	246 F
Bilan Hépatique (Transaminases, Gamma GT, Ph. Alc, Bilirubine)	140 F

C - SURVEILLANCE LORS DE L'ECHAPPEMENT HORMONAL (ET POUR LES TUMEURS HORMONO-RESISTANTES D'EMBLEE)

A la phase d'hormonorésistance, le patient entre dans la phase terminale de la maladie (un patient sur 2 décède à 1 an), et sa prise en charge nécessite le plus souvent une étroite collaboration médico-chirurgicale (urologues, radiothérapeutes, médecins spécialistes de la douleur, médecin généraliste...), afin d'améliorer la qualité de survie. Outre l'évaluation complète de l'extension de la maladie, des examens complémentaires sont effectués en fonction des manifestations cliniques et biologiques de l'échappement: douleurs osseuses, altération de l'état général, troubles mictionnels, hématurie, compression pelvienne, obstruction urétérale, compression médullaire, anémie, insuffisance rénale, hypocalcémie...

Depuis la mise en évidence, en 1993, du syndrôme d'arrêt des antiandrogènes (antiandrogen withdrawal syndrome), la stratégie thérapeutique chez les patients en échappement hormonal malgré un traitement par blocage androgénique maximal a été modifiée [15]. L'effet bénéfique, tant biologique (baisse du PSA), que clinique, de l'interruption du traitement par flutamide, observé alors, a été confirmé par d'autres auteurs pour le flutamide, mais aussi le bicalutamide et l'acétate de megestrol. Sur le plan biologique, une baisse du PSA de plus de 50% est obtenue chez 15 à 50% des patients et s'accompagne dans certains cas d'une amélioration clinique parfois prolongée plusieurs mois chez des patients symptomatiques. Il convient donc chez les patients en échappement d'interrompre le traitement par antiandrogènes dans un premier temps, tout en maintenant les agonistes de la LHRH, si le patient avait une castration chimique. Ce n'est qu'en l'absence d'amélioration clinique et/ou biologique que le recours aux traitements de seconde ligne est entrepris. Le (ou les) mécanisme(s) biologique(s) responsable(s) de cet effet paradoxal sont actuellement inconnus. L'hypothèse généralement avancée est l'existence d'une mutation du récepteur aux androgènes qui apparaîtrait au cours de la progression et qui conduirait à un effet agoniste de l'antiandrogène sur les récepteurs. D'autres possibilités existent et restent à confirmer: induction de modifications du métabolisme des androgènes intraprostatiques, interactions entre antiandrogène et gènes impliqués dans la progression tumorale... D'autres études en cours permettront de dire si cet effet peut être étendu aux autres antiandrogènes non stéroïdiens (nilutamide) ou stéroïdiens (acétate de cyprotérone).

La durée de survie des patients au moment de l'échappement "clinique" est corrélée au performance status, au taux d'hémoglobine, à la durée de réponse au traitement hormonal de première ligne, mais pas au taux de PSA dosé 2 mois après l'échappement clinique dans la série de FOSSA [10]. Lors de l'échappement, la décroissance du PSA permet d'évaluer la réponse a l'arrêt du traitement par antiandrogène, puis aux traitements de seconde ligne (chimiothérapie, estramustine, ketoconazole, suramine...) [10, 16, 30]. Pour Matzkin et Scher, une baisse de 80 à 90% du PSA est un critère nécessaire pour l'évaluation de l'efficacité des traitements de seconde ligne [21, 31]. L'interprétation de la baisse du PSA en tant que critère d'efficacité doit cependant être nuancée chez les patients préalablement traités par le flutamide ou le bicalutamide inclus dans ces études, du fait de la possibilité de baisse du PSA par la seule interruption de ces antiandrogènes [6, 15, 34].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La surveillance des patients atteints de cancer prostatique métastasé sous traitement hormonal repose esentiellement sur les données cliniques et le dosage du PSA.

Un premier contrôle à 3 mois est indiqué dans la majorité des cas, et comporte un dosage du PSA pour évaluer la réponse tumorale au sevrage androgénique, et un dosage de testostéronémie pour juger de l'efficacité de la castration en cas de traitement par les agonistes de LHRH.

Le contrôle du PSA tous les 6 mois chez le patient asymptomatique permet le dépistage de la phase d'échappement biologique. La réélévation du PSA chez un patient traité par blocage androgénique complet doit faire proposer l'arrêt de l'antiandrogène (withdrawal syndrome).

Le dosage des PAP, la scintigraphie osseuse, l'échographie hépatique et rénale n'ont pas lieu d'être prescrits systématiquement chez les patients asymptomatiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABBOU CC, BRISSET J.M, BRACKEN B, BARTOLETTI R, BERNSTEIN HAHN L, CALAIS DA SILVA F, CHISHOLM G, CRAWFORD E, DEBRUYNE F.M., FRICK J, GOEDHALS L, JANKNEGT R, KNONAGEL H, VENNER P.: Prostate specific antigen: Pronostic value for reponse to treatment in stage D2 prostate cancer patients: Evaluaton in large study (457 patients) with central PSA assay. European Association.Urology Xth congress, Genoa, July 1992.
2. ARAI Y., YOSHIKI T., YOSHIDA O.: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. J. Urol., 1990, 144, 1415-1418.
3. BLACKLEDGE G. RP, LOWERY K.: Role of Prostate-Specific Antigen as a Predictor of Outcome in Prostate Cancer. The Prostate, 1994, Suppl. 5, 34-38.
4. COOPER E.H., ARMITAGE T.G., ROBINSON M.R.G., NEWLING D.W., RICHARD B.R., SMITH P.H., DENIS L., SYLVESTER R.: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. Cancer, 1990, 66, 1025-1028.
5. CSAPO Z., BRAND K., WALTHER R., FOKAS K.: Comparative Experimental Study of The Serum Prostate Specific Antigen and Prostatic Acid Phosphatase in Serially Transplantable Humam Prostatic carcinoma Lines in Nude Mice. J. Urol., 1988, 140: 1032 - 1038.
6. CUSAN L., GOMEZ J.L., DUPONT A., DIAMOND P., LEMAY M., MOORE S., LABRIE F.: Metastatic Prostate Cancer Pulmonary Nodules: Beneficial Effects of Combination Therapy and Subsequent Withdrawal of Flutamide. The Prostate, 1994, 24, 257-261.
7. DAVER A., SORET J.Y., COBLENTZ Y. et al.: The usefulness of Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in Clinical practice. Am. J. Clin. Oncol., 1988, 11: 553 - 560.
8. DUPONT A., CUSAN L., GOMEZ J.L., THIBEAULT M.M., TREMBLAY M., and LABRIE F.: Prostate spécific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. J. Urol., 1991, 146, 1064-1068.
9. ERCOLE C.J., LANGE P.H., MATHISEN M., CHIOU R.K., REDDY P.K. and VESSELLA R.L.: Prostatic spécific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J. Urol., 1987, 138, 1181-1184.
10. FOSSA S.D., WAEHRE H., PAUS E.: The prognostic significance of prostate specific antigen in metastatic hormone-resistant prostate cancer. Br. J. Cancer, 1992, 66, 181-184.
11. GLEAVE M.E., HSIEH J.T., WU H.C. et al: Serum Prostate Specific Antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by Tumor Volume and Endocrine and Growth Factors. Cancer Res., 1992, 52: 1598 - 1605.
12. GRIGNON D., TROSTER M.: Changes in Immunohisto-chemical staining in Prostatic adenocarcinoma following diethylstilbestrol therapy. Prosate, 1985, 7: 195 - 202.
13. HENTTU P., LIAO S., VIHKO P.: Androgens up-regulate the Human prostate specific antigen messenger ribonucleic acid (m RNA) but downregulate the prostatic acid phosphatase mRNA

in the LNCaP cell line. Endocrinology, 1992, 130: 766 - 772.

14. KEILLOR J.S., ATERMAN K.: The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. J. Urol., 1987, 137: 894 - 896.

15. KELLY W.M., SCHER H.I.: Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J. Urol., 1993, 149, 607-609.

16. KELLY W.M., SCHER H.I., MAZUMDAR M., VLAMIS V., SCHWARTZ M., and FOSSA S.D.: Prostate-Specific Antigen as a Measure of Disease Outcome in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. J. Clin. Oncol., 1993, 11, 607-615.

17. KURIYAMA M., WANG M.C., LEE C.L., PAPSIDERO L.D., KILLIAN C.S., INAJI H., SLACK N.H., NISHIURA T., MURHPY G.P., CHU T.M..: Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. Cancer res., 1981, 41, 3874-3876.

18. KOZLOWSKI J.M., ELLIS W.J., GRAYHACK J.T.: Advanced Prostatic Carcinoma: Early versus Late Endocrine therapy. Urol. Clin. North. Am., 1991, 18, 1: 15 - 24.

19. LEO M.E., BILHARTZ D.L., BERGSTRALH E.J., OESTERLING J.E.: Prostate specific antigen in hormonally treated stade D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? J. Urol, 1991, 145, 802-806.

20. MATZKIN H., EBER P., TOOD B., VAN DER ZWAAG R., SOLOWAY M.S.: Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 pronostic cancer. CANCER, 1992, 70, 2302-2308.

21. MATZKIN H., SOLOWAY M.S.: Response to second-line hormonal manipulation monitored by serum PSA in stage D2 prostate carcinoma. Urology, 1992, 40, 78-80.

22. MECZ Y., BARAK M., LURIE A., et al.: Prognostic Importance of the rate of decrease in Prostatic Specific Antigen (PSA) levels after treatment of patients carcinoma of Prostate. J. Tumor Marker Oncol., 1989, 4: 323 - 328.

23. MILLER J.I., AHMANN F.R, DRACH G.W., EMERSON S.S., BOTTACCINI M.R.: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. J. Urol, 1992, 147, 956-960.

24. MILLER P.D., EARDLEY I., KIRBY R.S.: Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br. J. Urol, 1992, 70, 295-298.

25. MONTGOMERY B.T., YOUNG C.Y., BILHARTZ D.L.: Hormonal regulation of prostate specific antigen (PSA) glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. Prostate, 1992, 21: 63 - 73.

26. MULDERS P.F., DELMORAL P.F., THEEUWES A.G. et al.: Value of Biochemical Markers in the Management of Disseminated Prostatic Cancer. Eur. Urol., 1992, 21: 2 - 5.

27. OESTERLING J.E.: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor maker for adenocarcinoma of the prostate. J. Urol, 1991, 145, 907-920.

28. PARTIN A.W., CARTER H.B., CHAN D.W., EPSTEIN J.I., OESTERLING J.E., ROCK R.C., WEBER J.P., WALSH P.C.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J. Urol., 1990, 143, 747-752.

29. PERRIN P.: Valeur pronostique du PSA dans la surveillance du cancer de la prostate métastatique. Prog. Urol., 1992, Suppl. 2,2: 20-23.

30. PETROS J.A., ANDRIOLE G.L.: Serum PSA after antiandrogen therapy. Urol. Clin. North. Am. 1993, Vol. 20, 749-756.

31. SCHER H.I., CURLEY T., YEH S. et al: Therapeutic Alternatives for Hormone refractory prostatic cancer. Semin. Urol., 1992, 10: 55 - 64.

32. SIDDALL J.K.I., HETHERINGTON J.W., COOPER E.H. et al.: Biochemical Monitoring of Carcinoma of Prostate treated with an LHRH analogue (Zoladex). Br. J. Urol., 1986, 58, 676 - 682.

33. SISSONS G.R., CLEMENTS M.A., PEELING W.B., PENNEY M.D.: Can Serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer ? Br. J. Radiol., 1992, 65, 861 - 864.

34. SMALL E.J, CARROLL P.R.: Prostate-specific antigen decline after Casodex withdrawal: Evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. Urology. 1994, 43, 408-410.

35. SMITH J.A. Jr, CRAWFORD E.D., LANGE P.H., LYNCH D.F., AL-JUBURI A., BRACKEN R.B., WISE H.A., DE GERY A.: PSA correlation with

¯U/96 sup 1a/6/98-158 9/09/01 12:53 Page 110

reponse and survival in advanced carcinoma of the prostate. J. Urol., 1993, 149: 430 A.

36. STAMEY T.A., KABALIN J.N., FERRARI M., YANG N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment on adenocarcinoma of the prostate. IV anti-androgen treated patients. J. Urol, vol 141, 1989, 1088-1090.

37. STEGE R., TRIBUKAIT B., LUNDH B. et al: Quantitative estimation of tissue prostate specific antigen, desoxyribonucleic acid ploidy and cytological grade in fine needle aspiration biopsies for prognosis od hormonally treated prostatic carcinoma. J. Urol., 1992, 148: 833 - 837.

38. YOUNG C.Y., MONTGOMERY B.T., ANDREWS P.E. et al: Hormonal regulation of prostate specific antigen messenger RNA in Human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. Cancer Res., 1991, 31: 3748 - 3752.

39. ZAGARS G.K., SANDS M.E., POLLACK A., VON ESCHENBACH A.C.: Early Androgen Ablation for Stage D1 (N1 to N3, M0) Prostate Cancer: Prognostic Variables and Outcome. J. Urol., 1994, 151, 1330 - 1333.