

Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention

Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN,
Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT

Clinique Urologique, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France

RESUME

Objectif : Le traitement hormonal du cancer de la prostate est destiné à supprimer l'action des androgènes afin de contrecarrer la croissance des cellules néoplasiques hormono-sensibles. La durée et la qualité de la réponse à ce traitement sont variables d'un patient à l'autre. Le but de notre étude a été d'évaluer les facteurs pronostiques des patients traités par hormonothérapie de première intention pour un cancer de la prostate.

Matériel et Méthodes : De septembre 1988 à septembre 1999, 170 patients ayant un cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention ont été inclus. Le traitement hormonal a été des analogues de la LH-RH seuls dans 59,4 % des cas, un blocage androgénique complet dans 21,2 % des cas, des anti-androgènes seuls dans 17,6 % des cas et des œstrogènes dans 1,8 % des cas. Des données cliniques, biologiques, scintigraphiques et anatomo-pathologiques ont été colligées. La survie globale a été étudiée en analyse uni-variée en fonction des critères préthérapeutiques à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier.

Résultats : La survie moyenne de la population a été de 33 ± 26 mois (2 – 126 mois). Les paramètres suivants ont été associés à une diminution significative de la survie globale: patients de plus de 70 ans, score ECOG élevé, mode de révélation du cancer par altération de l'état général, présence de douleurs osseuses, présence de métastases osseuses en particulier au niveau du squelette appendiculaire, dilatation des cavités rénales, score de Gleason > 5, taux de PSA > 100 ng/ml, un taux d'hémoglobine < 13,5 g/dl, créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$, testostéronémie basse, taux de phosphatases alcalines élevé, mauvaise réponse au traitement appréciée par un taux de PSA supérieur à 4 ng/ml à 3, 6 et 12 mois.

Conclusion : La connaissance de ces facteurs pronostiques permet de prédire la réponse au traitement hormonal et la survie des patients. Ces facteurs permettent aussi de regrouper les patients comparables pour les essais cliniques.

Mots clés : Prostate, adénocarcinome, cancer de la prostate, traitement hormonal, pronostic.

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer bronchique, responsable en 1977 en France de 11% des décès par cancer chez l'homme, soit 9100 décès [15].

HUGGINS [11] avait montré en 1941 la régulation neuro-endocrinienne de la fonction gonadique et l'androgène-dépendance des cellules prostatiques malignes. Depuis, le traitement hormonal destiné à supprimer l'action des androgènes est proposé aux malades ayant un cancer métastaté ou localement avancé afin d'améliorer leur

survie et leur qualité de vie. Ce traitement du cancer de la prostate n'a pas d'effet curatif. Environ 70 à 80 % des patients ont une réponse clinique au traitement hormonal mais avec un échappement thérapeutique survivant en moyenne entre 18 et 36 mois.

Manuscrit reçu : novembre 2001, accepté : janvier 2002.

Adresse pour correspondance : Pr. O. Bouchot, Clinique Urologique, CHU Hôtel Dieu, BP 1005, 44093 Nantes Cedex 1.
e-mail : obouchot@chu-nantes.fr

Le pronostic du cancer de prostate hormono-résistant est mauvais, avec 50% de décès à 1 an. L'efficacité des traitements de seconde ligne est faible, et la chimiothérapie peut être proposée dans le cadre d'essais cliniques.

La durée de la réponse au traitement hormonal reste imprévisible chez les patients répondeurs : 10% vivent moins de 6 mois, 50% vivent moins de 3 ans et 10% vivent plus de 10 ans [15]. Un intérêt a été porté sur les facteurs pronostiques des patients traités par hormonothérapie depuis l'instauration d'essais cliniques. De nombreux travaux ont porté sur la recherche d'un index de gravité des tumeurs prostatiques ou au contraire de facteurs témoignant d'un pronostic favorable. Cependant, il est toujours difficile d'évaluer précisément l'agressivité et l'extension de la tumeur ainsi que la réponse prévisible au traitement hormonal.

Il existe plusieurs raisons qui poussent à déterminer ces facteurs pronostiques : connaître l'histoire de la maladie et les facteurs qui l'influencent, définir les différents effets du traitement, optimiser l'intensité du traitement en fonction du pronostic et stratifier les patients et les modalités thérapeutiques dans les différents essais cliniques.

L'objectif de cette étude a été d'identifier les facteurs pronostiques de la survie dans une population présentant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique traités de première intention par un traitement hormonal.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de 170 dossiers de patients ayant un cancer de la prostate, histologiquement prouvé, localement avancé ou métastatique, traité de première intention par une suppression androgénique chimique de septembre 1988 à septembre 1999.

Seuls les patients dont le diagnostic, le traitement ont été réalisés et suivis dans notre centre ont été inclus dans cette étude. Ont été exclus les patients (1) traités par castration chirurgicale du fait de l'absence de données évolutives, (2) recevant une hormonothérapie néoadjuvante transitoire, et (3) traités par une hormonothérapie encadrant un traitement à visée curatrice comme une prostatectomie radicale, une radiothérapie externe.

Pour chaque patient, nous avons colligé des données cliniques, biologiques, scintigraphiques (scintigraphie osseuse au diphosphonate marqué au technétium 99 m) et anatomo-pathologiques avant la mise en route du traitement hormonal. Le stade de la maladie a été établi selon la classification TNM 1997. L'état général du patient a été évalué selon l'échelle d'activité de

l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Chez les patients ayant des métastases osseuses, l'extension de la maladie pour la localisation des métastases a été classée à partir de la classification de Soloway [27], et de la classification de Crawford [6] définissant le degré "minimal" comme l'absence de métastases au niveau des côtes, des os longs, du crâne ou des tissus mous autres que l'atteinte des lymphonœuds, à l'opposé du degré "severe". L'évolution sous traitement a été appréciée à partir de l'antigène spécifique de la prostate (PSA, normes Hybritech, 0.0 – 4.0 ng/ml).

Le traitement instauré de première intention après le diagnostic a été : anti-androgènes seuls dans 30 cas (17,6%), analogue de la LH-RH seul dans 101 cas (59,4%), blocage androgénique complet (analogue de la LH-RH + anti-androgènes) dans 36 cas (21,2%), et œstrogènes dans 3 cas (1,8%). L'échappement thérapeutique a été défini soit par l'augmentation du taux de PSA de 50% à 2 dosages successifs, soit par l'apparition de douleurs osseuses en rapport avec l'apparition de métastases osseuses.

Le critère de jugement pour définir un facteur pronostique a été la survie du patient calculée en mois. S'agissant d'une étude rétrospective et de la complexité pour récupérer toutes les données, seule la survie globale a pu être étudiée, et les informations pour calculer la survie sans progression et la survie spécifique ont été trop aléatoires. L'étude ayant été poursuivie jusqu'en janvier 2000, les patients ont été considérés, à cette date, comme vivants, décédés ou perdus de vue. Les courbes de survie ont été réalisées selon le modèle de Kaplan-Meier pour chaque critère analysé. La comparaison statistique entre les courbes de survie a été faite selon le modèle de Log-Rank avec un seuil de significativité de $p < 0.05$. Les études statistiques ont été réalisées avec le logiciel StatView.

RESULTATS

L'âge moyen, lors de la mise en place du traitement hormonal, a été de $73,3 \pm 9,3$ ans (47-96), avec une médiane de 74 ans. La survie moyenne a été de 33 ± 26 mois (2-126), la courbe de survie globale montrant que la survie de 50 % de la population a été de 38 mois (Figure 1). La survie globale à 1, 3 et 5 ans a été de 84,9%, 52,6% et 33,0%, respectivement.

Les facteurs pronostiques ont été résumés dans le Tableau I pour les significatifs, dans le Tableau II pour les non significatifs.

Facteurs cliniques

Les patients ayant plus de 70 ans lors du diagnostic ont eu une survie plus courte que ceux ayant moins de 70 ans ($p=0,0408$). Par contre, les antécédents cardiovas-

Tableau I. Facteurs pronostiques significatifs de 170 patients présentant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique traités de première intention par hormonothérapie (la valeur p est en regard du groupe dont la survie est diminuée).

FACTEURS SIGNIFICATIFS	
Age	
108 (63,5%) plus de 70 ans	p = 0,0408
62 (36,5%) moins de 70 ans	
Score ECOG	
119 (70%) score ECOG à 0 ou 1	p<0,0001
51 (30%) score ECOG à 2 ou 3	
Douleur osseuse	
47 (27,6%) oui	p=0,0332
123 (72,4%) non	
Métastases osseuses	
86 (62,3%) oui	p=0,00094
52 (37,7%) non	
Localisation des métastases	
23 (26,7%) axiales	p=0,0481
63 (73,3%) appendiculaire	
Score de Gleason	
25 (15,4%) Gleason inf. ou égal à 5	p=0,0464
63 (73,3%) Gleason sup. à 5	
Hémoglobinémie	
66 (54,1%) inf. ou égale à 13 g/dl	p=0,0002
56 (45,9%) sup. à 13,5 g/dl	
Créatininémie	
77 (63,6%) inf. ou égale à 105 µmol/l	p=0,0184
44 (36,4%) sup. à 105 µmol/l	
Testostéronémie	
19 (35,8%) basse	p=0,0316
34 (64,2%) normale ou élevée	
Phosphatases alcalines	
13 (38,2%) normales	p=0,0340
21 (61,8%) élevées	
PSA initial	
112 (65,9%) inf. ou égal à 100 ng/ml	p=0,0188
58 (34,1%) sup. à 100 ng/ml	
PSA à 3 mois	
73 (51,8%) inf. ou égal à 4 ng/ml	p=0,0177
68 (48,2%) sup. à 4 ng/ml	
PSA à 6 mois	
58 (57,4%) inf. ou égal à 4 ng/ml	p=0,0002
43 (42,6%) sup. à 4 ng/ml	
PSA à 12 mois	
60 (60,6%) inf. ou égal à 4 ng/ml	p<0,0001
39 (39,4%) sup. à 4 ng/ml	

culaires (HTA, myocardiopathie, troubles du rythme, artériopathie) n'ont pas influé sur la survie.

Le score ECOG a été ECOG 0 dans 33 cas (19,4%), ECOG 1 dans 86 cas (50,6%), ECOG 2 dans 47 cas (27,6%), ECOG 3 dans 4 cas (2,4%), et aucun patient ECOG 4. La survie a été diminuée chez les patients ayant un score ECOG 2-3 comparativement aux scores ECOG 0-1 (p<0,0001) (Figure 2). Aucune différence n'a été observée entre les scores ECOG 0 et 1 (p=0,7750).

Le mode de révélation du cancer de la prostate a été une altération de l'état général dans 9 cas (5,3%), des douleurs osseuses, dont 6 compressions médullaires,

Tableau II. Facteurs pronostiques non significatifs de 170 patients présentant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique traités de première intention par hormonothérapie.

FACTEURS NON SIGNIFICATIFS	
Antécédents cardiologiques	p=0,7854
89 (52,4%) oui	
81 (47,6%) non	
Antécédents de RTUP	p=0,2978
60 (35,3%) oui	
110 (64,7%) non	
Dysurie	
115 (65,9%) oui	
58 (34,1%) non	
Pollakiurie	p=0,0683
118 (69,4%) oui	
52 (30,6%) non	
Stade T	p=0,3883
59 (34,7%) stade T1 ou T2	
111 (65,3%) stade T3 ou T4	
Nombre de métastases osseuses	p=0,0812
33 (38,4%) 6 ou moins de 6 sites	
53 (61,6%) plus de 6 sites	
Degré d'extension de la maladie	p=0,0605
25 (29,1%) «minimal»	
61 (70,9%) «severe»	
Pourcentage de biopsies positives	p=0,4056
85 (65,9%) 100% de biopsies positives	
44 (34,1%) moins de 100% de biopsies positives	
Urémie	p=0,4056
59 (55,7%) inf. ou égale à 7 mmol/l	
47 (44,3%) sup. à 7 mmol/l	
Phosphatase acide prostatique	p=0,6683
15 (26,3%) normale	
42 (73,7%) élevée	

dans 39 cas (22,9%), des troubles mictionnels dont 30 rétentions aiguës d'urine dans 86 cas (50,6%), et une élévation du taux de PSA dans 36 cas (21,2%). Les patients se présentant avec une altération de l'état général ont la survie la plus courte alors que ceux, asymptomatiques, dont le cancer a été révélé par une élévation du taux de PSA ont la survie la plus prolongée (P=0,0411).

L'existence d'une urétéro-hydronephrose uni ou bilatérale a été corrélée à une diminution de la survie globale (P=0,0002) ainsi que la présence de douleurs osseuses (P=0,0332). Par contre il n'a pas été montré de différence significative pour les troubles mictionnels et les antécédents de résection trans-urétrale de prostate.

Selon la classification TNM 1997, 13 cas (7,6%) ont été de stade T1, 46 (27,1%) stade T2, 105 (61,8%) stade T3, et 6 (3,5%) stade T4. Le stade T de la tumeur primitive n'a pas été corrélé à une diminution de la survie. Sur les 170 patients, 155 (91,2%) ont été classés Nx et 15 (8,8%) N1. Du fait de ce petit nombre de patients ayant eu un curage lymphonodal nous n'avons pas pu réaliser d'étude statistique.

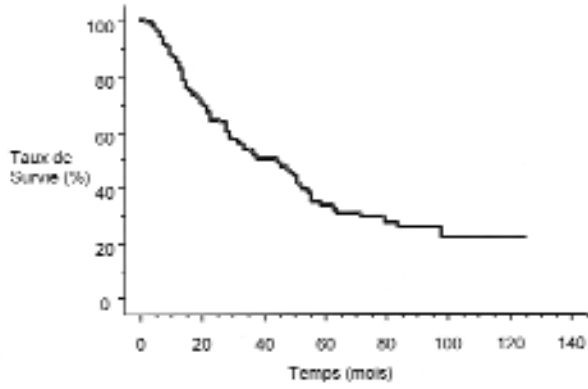


Figure 1. Survie globale de la population (170 patients)

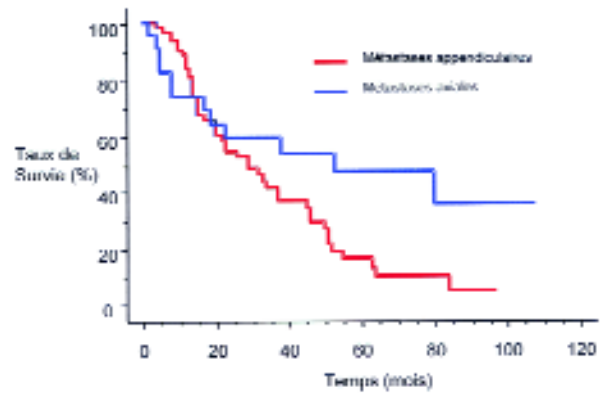


Figure 3. Survie en fonction de la localisation des métastases osseuses appendiculaires ou axiales ($p=0,0481$).

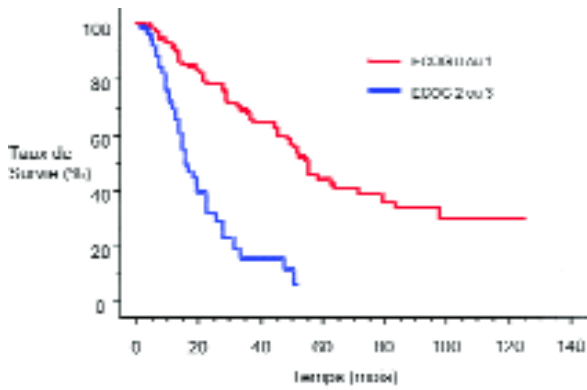


Figure 2. Survie en fonction du score ECOG 0-1 contre 2-3 ($p<0,0001$).

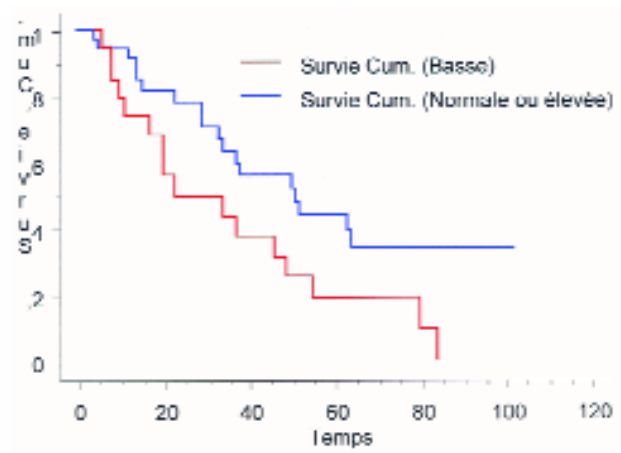


Figure 4. Survie fonction du taux initial de la testostéronémie ($P=0,0316$).

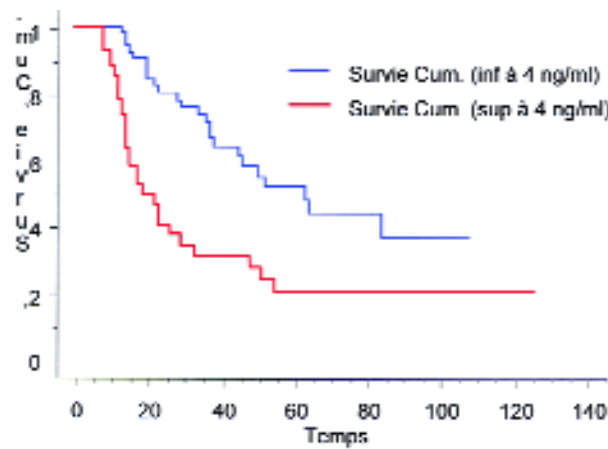


Figure 5. Survie en fonction du taux de PSA sérique à 6 mois ($p=0,0002$).

Facteurs histologiques de la tumeur prostatique

Seul le score de Gleason > 5 a été un facteur pronostique de la diminution de survie (P=0,0464). Par contre, aucune différence n'a été observée entre :

- les scores de Gleason 2-6 (43 cas), égal à 7 (60 cas), et 8-10 (59 cas) ;
- le pourcentage de biopsies positives (supérieur ou inférieur à 50, 66 ou 100 %) ;
- l'existence ou non d'une infiltration péri-nerveuse.

Métastases osseuses

Dans la population initiale de 170 cas, 138 (81,2%) ont eu une scintigraphie osseuse et donc 32 (18,8%) ont été classés Mx. Sur ces 138 patients, la survie globale a été plus courte chez les 86 (62,3%) patients M1 comparativement aux patients M0 (P=0,0094).

Selon la classification "d'extension de la maladie" de Soloway [27], les 86 patients ayant des métastases osseuses ont été classés : 33 (38,4%) stade 1, 40 (46,5%) stade 2, et 13 (15,1%) stade 3. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre ces groupes (P=0,1811), ni entre les patients ayant plus ou moins de 6 sites métastatiques (P=0,0812). De même, il n'a pas existé de différence selon la classification de Crawford [6] : stade "minimal" contre stade "sévère" (P=0,0605).

Par contre, les patients ayant une atteinte osseuse axiale isolée, définie par l'atteinte de la colonne vertébrale et/ou du bassin isolée, ont une survie plus longue que les patients ayant une atteinte du squelette appendiculaire (côtes, membres) (p=0,0481) (Figure 3).

Facteurs biologiques

Hémoglobininémie

L'hémoglobininémie des 122 patients (71,8 %) qui ont eu ce dosage a été de $12,9 \pm 2,22$ g/dl (6,8-18), avec une médiane de 13,35 g/dl (valeurs normales comprises entre 13,5 et 17,5 g/dl). La survie globale a été diminuée chez les patients ayant initialement un taux $\leq 13,5$ g/dl (p=0,0002).

Créatininémie

La valeur moyenne des 121 patients qui ont eu une créatininémie a été de 115 ± 78 micromol/l (48-650), avec une médiane de 92 (valeurs normales : 65 à 105). Les patients ayant une fonction rénale normale ont eu une survie plus prolongée (P=0,0184).

Testostéronémie

Dosée chez 53 patients (31,2%), la présence d'une testostéronémie basse a été un facteur pronostique de la diminution de survie (p=0,0316) (Figure 4).

Antigène Prostatique spécifique (PSA)

PSA initial

Le valeur moyenne du PSA initial a été de 517 ± 1697 ng/ml (1,9-12420), avec une médiane de 50 ng/ml. La survie globale a été statistiquement diminuée chez les patients ayant un PSA initial > 100 ng/ml (p=0,0188).

Réponse au traitement hormonal

Elle a été étudiée sur la valeur du PSA à 3, 6 et 12 mois:

- A 3 mois, 141 patients ont eu un dosage du PSA, la survie a été plus faible chez les patients ayant un PSA > 4 ng/ml (p=0,0177).
- A 6 mois, 7 patients sont décédés, 3 ont été perdus de vue et 101 ont eu un dosage du PSA. La survie globale a été plus longue chez les patients ayant normalisé leur PSA (p=0,0002) (Figure 5).
- A 12 mois, 25 patients sont décédés, 6 ont été perdus de vue et 99 ont eu un dosage du PSA. La même constatation a été observée (p<0,0001).

DISCUSSION

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques influençant la survie globale des patients ayant un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique traité de première intention par une hormonothérapie chimique. L'analyse a montré une survie globale diminuée chez les patients ayant plus de 70 ans, un score ECOG élevé, une découverte du cancer par altération de l'état général, des douleurs osseuses cliniques, des métastases du squelette appendiculaire, une urétéro-hydronephrose, un score de Gleason > 5, un PSA > 100 ng/ml, une hémoglobininémie < 13,5 g/dl, une créatininémie > 105 micromol/l, une testostéronémie basse, des phosphatases alcalines élevées, une absence de normalisation du PSA à 3, 6 et 12 mois.

Les limites de cette étude sont liées au caractère rétrospectif, même si tous les patients ont été diagnostiqués et traités dans un même centre. Toutes les données cliniques et paracliniques étudiées n'ont pas été colligées de la même manière, selon le praticien ayant pris en charge le patient, et de même la réponse au traitement n'a pas été systématiquement évaluée à 3, 6 et 12 mois. Ce problème de données manquantes ne nous a pas permis de réaliser une étude multivariée statistiquement satisfaisante.

Le facteur clinique essentiel dans le pronostic des patients ayant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique est l'état général du patient, apprécié par le score ECOG ou par le score de Karnofsky. Il a été un des facteurs les plus significatifs dans la plupart

des grandes séries de la littérature en analyse uni ou multivariée [4, 9, 14, 17, 19, 28]. De même l'existence d'une urétéro-hydronephrose uni ou bilatérale et a fortiori l'augmentation de la créatininémie, signe d'une insuffisance rénale obstructive est aussi un facteur de mauvais pronostic [25, 29].

Le score de Gleason a une valeur pronostique discutée en cas de cancer avancé traité par hormonothérapie. Pour certains, le score de Gleason n'a pas d'influence sur la survie [9, 14, 17], pour d'autres, un faible score de Gleason a été un facteur de bon pronostic sur la survie en analyse uni et multivariée [13, 19, 28]. Cependant il est important de rappeler que le Collège Américain des Pathologistes a estimé que la reproductibilité du score de Gleason observé sur les biopsies n'a été que de 50% sur les pièces de prostatectomies et que ces biopsies sous-estiment le grade tumoral dans 45% des cas et le surestiment dans 32% des cas [3]. En cas de cancer avancé, l'examen anatomo-pathologique a surtout pour objectif de confirmer le diagnostic de cancer sans grande valeur pronostique, à l'inverse du cancer de prostate localisé.

L'existence de métastases osseuses est un facteur de très mauvais pronostic sur la survie globale comme l'ont souligné les différences publications de la littérature [7, 9, 13, 19].

SOLOWAY a proposé une classification sur l'extension de la maladie osseuse montrant que la survie des patients traités par hormonothérapie était directement en relation avec le stade de cette extension [27]. Ainsi, avec 2 ans de recul sous traitement, la survie avait été de 96%, 76%, 62% et 43% pour les stades 1, 2, 3 et 4, respectivement. ISHIKAWA, reprenant la série de SOLOWAY, avait montré l'intérêt de classer les patients en 2 groupes : patients ayant moins de 6 sites métastatiques, et patients ayant plus de 6 sites métastatiques [12]. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en fonction de ces classifications même s'il existe une tendance en faveur du meilleur pronostic.

La localisation des métastases osseuses a un rôle pronostique important sur la survie globale des patients. Comme YAMASHITA [30] et RATTIER [22], nous avons observé que la présence de métastases osseuses appendiculaires (côtes et membres) était responsable d'une diminution de la survie, comparativement aux patients n'ayant que des métastases axiales (rachis, bassin et crâne). BATSON a montré l'importance du système veineux pléxique vertébral dans la migration des cellules tumorales de la prostate [2]. Cette migration cellulaire le long du squelette axial peut expliquer la plus grande fréquence des métastases vertébrales et du bassin [21], et l'apparition plus tardive des métastases osseuses appendiculaires. Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de patients ayant des métastases appendiculaires sans atteinte axiale. Il se pourrait donc que l'existence de métastases

appendiculaires soit le signe d'un stade évolutif plus important et donc de plus mauvais pronostic.

Une testostéronémie basse avant traitement a été retrouvé comme facteur de mauvais pronostic sur la survie des patients dans notre série et dans plusieurs études [4, 12, 17, 24]. Elle ne semble pas être le témoin d'une agressivité plus importante de la tumeur, mais pourrait permettre aux cellules tumorales de devenir androgéno-indépendantes plus rapidement.

La valeur seuil du PSA corrélé au pronostic a été variable selon les études. Comme dans notre série, le seuil de 100 ng/ml a été observé pour MATZKIN [16] et ARAI [1] ; pour d'autres, la significativité a été atteinte pour des seuils de 300 ng/ml [5, 20]. Ainsi, il apparaît que le taux de PSA avant traitement ne soit pas un facteur pronostique essentiel en cas de cancer traité par hormonothérapie, excepté pour les valeurs seuils très élevées. Par contre, cette valeur initiale sert de référence pour le suivi du patient.

La pente de décroissance du PSA sous hormonothérapie reste un élément clé de la réponse au traitement et de la survie globale. Cette décroissance doit être précoce, dès les premiers mois, avec la nécessité d'un retour dans les valeurs normales du dosage, c'est à dire < 4 ng/ml [8, 10, 18, 20, 23, 26]. Par contre, l'absence de normalisation précoce du PSA aboutit à l'apparition rapide d'une hormono-résistance.

CONCLUSION

Les facteurs pronostiques des cancers de la prostate traités par hormonothérapie de première intention forment un ensemble complexe et intriqué. Ils ont pour but d'estimer l'étendue et l'agressivité de la maladie, que se soit par des données cliniques, biologiques ou scintigraphiques ainsi que le terrain où se développe la maladie c'est à dire l'état général du malade et les possibilités de réponse au traitement hormonal. Leur connaissance permet de prédire la durée de réponse au traitement hormonal.

Il existe plusieurs raisons qui poussent à déterminer ces facteurs pronostiques : connaître l'histoire de la maladie et les facteurs qui l'influencent, définir les différents effets du traitement, optimiser l'intensité du traitement en fonction du pronostic et stratifier les patients et les modalités thérapeutiques dans les différents essais cliniques.

REFERENCES

1. ARAI Y., YOSHIKI T., YOSHIDA O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J. Urol.* 1990, 144, 1415-1419.
2. BATSON OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann. Surg.*, 1940, 112, 138-149.

3. BOSTWICK D.G., FOSTER C.S. Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin. Urol. Oncol.*, 1999, 17, 222-272.
4. CHODAK G.W., VOGELZANG N.J., CAPLAN R.J., SOLOWAY M., SMITH J.A. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *J.A.M.A.*, 1991, 265, 618-621.
5. COOPER E.H., ARMITAGE T.G., ROBINSON M.R., NEWLING D.W., RICHARDS B.R., SMITH P.H., DENIS L., SYLVESTER R. Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*, 1990, 6 (Suppl.):1025-1028.
6. CRAWFORD E.D., EISENBERGER M.A., MCLEOD D.G., SPAULDING J.T., BENSON R., DORR F.A., BLUMENSTEIN B.A., DAVIS M.A., GOODMAN P.J. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 419-424.
7. DE VOOGT H.J., SUCIU S., SYLVESTER R., PAVONE-MACALUSO M., SMITH P.H., DE PAUW M. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J. Urol.*, 1989, 141, 883-888.
8. DIJKMAN G.A., JANKNEGT R.A., DE REIJKJE T.M., DEBRUYNE F.M. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J. Urol.*, 1997, 158, 160-163.
9. EMRICH L.J., PRIORE R.L., MURPHY G.P., BRADY M.F. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res.*, 1985, 45, 5173-5179.
10. FOWLER J.E. Jr., PANDEY P., SEAVER L.E., FELIZ T.P., BRASWELL N.T. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, 1995, 153, 1860-1865.
11. HUGGINS C., HODGES C.V. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941, 1, 293-297.
12. ISHIKAWA S., SOLOWAY M.S., 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.
13. JOHANSSON J.E., ANDERSSON S.O., HOLMBERG L., BERGSTROM R. Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostatic cancer: results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchiectomy or estrogens. *J. Urol.*, 1991, 146, 1327-1332; discussion 1332-1333.
14. JORGENSEN T., KANAGASINGAM Y., KAALHUS O., TVETER K.J., BRYNE M., SKJORTEN F., BERNER A., DANIELSEN H.E. Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study-2. *J. Urol.*, 1997, 158, 164-170.
15. LOBEL B., CIPOLLA B., LABRADOR J. Traitement médical du cancer de la prostate. *Rev. Prat.*, 1994, 44, 611-615.
16. MATZKIN H., SOLOWAY M.S., SCHELLHAMMER P.F., CHODAK G., SMITH J.A., CAPLAN R., KENNEALEY G.T. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. *Cancer*, 1993, 72, 1286-1290.
17. MULDER P.F., DIJKMAN G.A., FERNANDEZ DEL MORAL P., THEEUWES A.G., DEBRUYNE F.M. Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update. Dutch Southeastern Urological Cooperative Group. *Cancer*, 1990, 65, 2758-2761.
18. OOSTERLINCK W., MATTELAER J., CASSELMAN J., VAN VELTHOVEN R., DERDE M.P., KAUFMAN L. PSA evolution: a prognostic factor during treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgen blockade. Data from a Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol. Belg.*, 1997, 65, 63-71.
19. OOSTERLINCK W., MATTELAER J., DERDE M.P., KAUFMAN L. Prognostic factors in advanced prostatic carcinoma treated with total androgen blockade. Flutamide with orchiectomy or with LHRH analogues. A Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol. Belg.*, 1995, 63, 1-9.
20. PETROS JA, ANDRIOLE GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol. Clin. North Am.*, 1993, 20, 749-756.
21. RANA A., CHISHOLM G.D., KHAN M., SEKHARJIT S.S., MERRICK M.V., ELTON R.A. Patterns of bone metastasis and their prognostic significance in patients with carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.*, 1993, 72, 933-936.
22. RATTIER C., ROSSI D., COULANGE C., RAMPAL M., SERMENT G. Adénocarcinome prostatique de stade M1b: facteurs de pronostic, intérêt de la scintigraphie osseuse. *Prog. Urol.*, 1994, 4, 984-999.
23. REYNARD J.M., PETERS T.J., GILLATT D. Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer--a multivariable analysis of prostate cancer mortality. *Br. J. Urol.*, 1995, 75, 507-515.
24. RIBEIRO M., RUFF P., FALKSON G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1997, 20, 605-608.
25. SANDHU D.P., MAYOR P.E., SAMBROOK P.A., GEORGE N.J. Outcome and prognostic factors in patients with advanced prostate cancer and obstructive uropathy. *Br. J. Urol.*, 1992, 70, 412-416.
26. SMITH J.A. Jr., LANGE P.H., JANKNEGT R.A., ABBOU C.C., 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.
27. SOLOWAY M.S., HARDEMAN S.W., HICKEY D., RAYMOND J., TODD B., SOLOWAY S., MOINUDDIN M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 1988, 61, 195-202.
28. SYLVESTER R.J., DENIS L., DE VOOGT H. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur. Urol.*, 1998, 33, 134-143.
29. VESALAINEN S, LIPPONEN P, TALJA M, SYRJANEN K. Biochemical parameters as prognostic factors in prostatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.*, 1995, 34, 53-59.
30. YAMASHITA K., DENNO K., UEDA T., KOMATSUBARA Y., KOTAKE T., USAMI M., MAEDA O., NAKANO S., HASEGAWA Y. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*, 1993, 71, 1297-1302.

SUMMARY

Prognostic factors of prostate cancer treated by first-line endocrine therapy.

Objective: Endocrine therapy of prostate cancer is designed to eliminate the action of androgens to prevent the growth of hormone-sensitive cancer cells. The duration and quality of the response to this treatment vary from one patient to another. The objective of this study was to evaluate the prognostic factors of patients treated by first-line endocrine therapy for prostate cancer.

Material and Methods: From September 1988 to September 1999, 170 patients receiving first-line endocrine therapy for prostate cancer were included. Endocrine therapy consisted of LHRH analogues alone in 59.4% of cases, complete androgen suppression in 21.2% of cases, antiandrogens alone in 17.6% of cases and oestrogens in 1.8% of cases. Clinical, laboratory, scintigraphic and histological data were collected. The overall survival was studied by univariate analysis as a function of pre-treatment criteria using Kaplan-Meier survival curves.

Results: The mean survival of the population was 33 ± 26 months (range: 2-126 months). The following parameters were associated with a significant reduction of overall survival: age greater than 70 years, high ECOG score, mode of presentation of the cancer by alteration of general state, presence of bone pain, presence of bone metastases particularly in the appendicular skeleton, dilatation of renal cavities, Gleason score > 5 , PSA level > 100 ng/ml, haemoglobin < 13.5 g/dl, serum creatinine > 105 μ mol/l, low plasma testosterone, high alkaline phosphatase, poor response to treatment assessed by PSA greater than 4 ng/ml at 3, 6 and 12 months.

Conclusion: Determination of these prognostic factors can be used to predict the patient's response to endocrine therapy and survival. These factors can also be used to stratify patients in comparable groups for clinical trials.

Key Words: Prostate, adenocarcinoma, prostate cancer, endocrine therapy, prognosis.