



Modifications histologiques dans les cancers de la prostate hormono-résistants

Histological modifications in the hormono-resistant cancer prostate

التغيرات الهستولوجية لسرطان البروستات المقاوم للعلاج الهرموني

M. Sinaa, H. Chahdi, Y. Zoubeir, O. Qamous, I. Rharassi, A. Damiri, M. Oukabli, A. Albouzidi

المخلص : مقدمة : يعتبر العلاج الهرموني منذ عدة سنوات من أهم السائل المستخدمة للعلاج المسكن لسرطان البروستات، غير أنه يكون مؤثراً في بداية العلاج وبعد عدة أشهر تظهر مقاومة له.

الطرق والوسائل : قمنا بعمل دراسة مستقبلية أستمريت لمدة 20 شهراً على 6 مرضى والهدف هو إستبيان سرطان البروستات الغير خاضع للتحكم الهرموني لأنسجة البروستات الطبيعية والمسرطنة.

النتائج : دراساتنا تضمنت ستة مرضى، متوسط أعمارهم 72 عاماً وستة أشهر، نصفهم كانوا لديهم في وقت الإنهاك تمايز عصبي صمائي والثلاثة الآخرون كانوا لم يعانون من ذلك ولديهم تقيلات عظمية وقت التشخيص المتوسط المبدئي لنسبة PSA كان 83.40ng/ml، وكان وقت الإنهاك متوسطة 161,23mg/ml لهذه المجموعة أما المجموعة التي بها تمايز عصبي صمائي فكانت هذه النسب على التوالي 21,95ng/ml و 37,55ng/ml، ومتوسط الإنهاك كان 19 شهراً لمجموعة التمايز العصبي الصمائي و 17 شهراً للمجموعة الأخرى.

المنافشة : قمنا بتسجيل عدة تغيرات هيستولوجية في وقت الإنهاك الهرموني لسرطان البروستات وأكثرهم كان : نقص بحجم الورم، غزو محفطي وكذا نسبة مؤية ضئيلة لقطع إيجابية هامشية، مقارنة بالسرطانات التي لم يتم علاجها عن طريق الهرموني بعض الباحثين لاحظوا أيضاً زيادة لمعامل Gleason للبروستات المقاومة للعلاج الهرموني، وأخيراً المعايير التي لفتت أنظار الباحثين كان إعتبار النوع ذو التمايز العصبي الصمائي قد يكون عامل مشترك في ميكانيكية الإنهاك، في بحثنا نصف الحالات لدينا كانوا بتمايز عصبي صمائي بالإنهاك، وهذا يمكن إعتباره كعامل يؤثر على تطور المرض، كما بالنسبة لبعض الباحثين، غير أنه بالنسبة لغيرهم فهم غير مقتنعين بهذا.

الاستنتاج : دراسة التغيرات الهيستولوجية لسرطان البروستات المقاوم للعلاج الهرموني يعتبر مهم جداً، للباحثين بالتشريح النسيجي وأطباء الجهاز البولي وأخصائيين السرطان حتى لا يفسر التغير الهيستولوجي بطريقة خاطئة، مما يؤدي إلى تطور مرضى خاطئ، وعلاج غير كافي، وتضمن هذه التغيرات مازالت غير واضحة، وتلزم دراسات متعددة لتوضيح مختلف النقاط التي ما زالت غامضة.

الكلمات الأساسية : سرطان البروستات - العلاج الهرموني - عصبي صمائي.

Résumé : Introduction : L'hormonothérapie constitue depuis de nombreuses années un élément majeur du traitement palliatif du cancer de la prostate. Ce dernier y est sensible au début, mais quelques mois après, apparaît une hormono-résistance.

Matériels et méthodes : Nous avons menée une étude c'est des ce but prospective étalée sur une période de 20 mois concernant 6 malades. Notre but était de déceler les cancers de la prostate échappant au contrôle hormonal et d'y étudier, grâce à des biopsies, les éventuelles modifications histologiques intéressant à la fois le tissu prostatique normal et cancéreux.

Résultats : Notre étude a inclus 6 patients avec un âge moyen de 72 ans et 6 mois, 3 patients presentait une différenciation neuroendocrine lors de l'échappement. Les 3 patients sans différenciation neuroendocrine, avaient des métastases osseuses au diagnostic. La PSA initiale était 83,40ng/ml en moyenne et la PSA en échappement était en moyenne de 161,23ng/ml pour ce groupe, pour le groupe avec différenciation neuroendocrine, ces valeurs étaient respectivement de 21,95ng/ml et 37,55 ng/ml. Deux des 6 patients ont présenté une baisse de score de Gleason après hormonothérapie. Le délai moyen d'échappement était de 19 mois pour le groupe en différenciation neuroendocrine, contre 17 mois pour le groupe sans différenciation neuroendocrine.

Discussion : Plusieurs transformations histologiques ont été rapportées lors de l'échappement hormonal d'un cancer de la prostate, les plus connues sont : la diminution de volume tumoral et l'atteinte capsulaire, ainsi qu'un plus faible pourcentage de marges d'exérèse positives, contrairement aux cancers jamais traités par hormonothérapie. Certains auteurs ont aussi noté une augmentation du score de Gleason de la prostate hormono-résistants. Le paramètre qui attire le plus l'attention des auteurs reste la différenciation neuroendocrine que certains considèrent comme un mécanisme impliqué dans l'échappement. Dans notre étude, la moitié des cas en échappement présentaient une différenciation neuroendocrine, celle-ci constituerait un facteur pronostic selon certains auteurs, alors que d'autres ne sont pas convaincus de son implication pronostique.

Conclusion : L'étude des modifications histologiques dans les cancers de la prostate hormono-résistants est d'un intérêt majeur aussi bien pour les anatomopathologistes, que pour les urologues et les oncologues afin de ne pas interpréter les images histologiques observées de façon erronée, qui pourraient établir un pronostic fondé et une prise en charge thérapeutique inadéquate. L'implication de ces transformations reste encore imprécise et plusieurs études seront nécessaires afin d'éclaircir les différents points d'ombre persistants.

Mots clés : cancer, prostate, hormonothérapie neuroendocrine.

Abstract : Introduction : The hormone therapy constitutes since many years a major element of the palliative treatment of cancer prostate. It is effective at the beginning of the treatment, but a hormone resistance appears after few months.

Materials and methods : We led a prospective study spread out over 20 months, for 6 cases. Our object was to detect Cancer prostate that is beyond the hormonal control and study - thanks to biopsies - the interesting possible histological modifications both in the normal and cancerous prostatic tissue.

Results : Our study included 6 patients with a mean age of 72 years and 6 months. At the time of the exhaust 3 patients were presented with neuroendocrine differentiation. The other 3 patients were without neuroendocrine differentiation, and had at the time of diagnosis an osseous metastases. Their initiale average PSA was of 83,40ng/ml, and of 161,23 ng/ml in exhist. The group with neuroendocrine differentiations these values were of 21,95 ng/ml and 37,55 ng/ml respectively. The average time of exhist in neuroendocrine differentiation was of 19 months, against 17 mouths for the group without neuroendocrine diffrentiation.

Discussion : Severad histological tranformations were reported in the hormonal exhist of cancer porstate, the most known were : reduction of tumoral volume, capsular invasion, as well as a smaller percentage of positive marginal resection, compared with cancer that ever treated by hormone therapy. Certain authers also noted an increase of Gleason score in the hormono-resistant prostate. Lastly, the paramete which draws more the attention of authers was that the neuroendocrine differentiation type may be considered as a mechanism implied in the exhist. In our study, half of the cases in exhist presented with a neuroendocrine differentiation, that would be concideved as a prognostic factor according to certain authers, wheras others are not convinced by its prognostic implication.

Conclusion : The study of the histological modifications in hormono-resistant cancer of the prostate is of an main interest for the anatomopathologists, as well as for the urologists and the oncologists so as not to interpret the observed histological images incorrectly, which could establish a based prognosis and inadequate therapeutic care. The implication of these transformations remain still vague and several studies will be necessary in order to clear up the various persistent points of shade.

Key Words : cancer, prostate, hormanotherapy, neuroendocrine.

Tiré à part : M. Sinaa : Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V CHU de Rabat-Salé-Maroc.

Introduction

D'étiologie inconnue, le cancer de la prostate, deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, représente un réel problème de santé publique. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent. Son traitement est selon les cas, curatif ou palliatif avec de larges indications à l'hormonothérapie. Le cancer de la prostate est initialement hormono-dépendant, néanmoins un phénomène d'échappement hormonal peut se produire conduisant à une hormono-résistance. Cette dernière due à plusieurs mécanismes dont le plus important est la différenciation neuroendocrine rencontrée dans 40 à 100% des cancers de la prostate hormono-résistants. Le passage d'un état hormono-dépendant vers un état d'hormono-résistance s'accompagne de certaines transformations histo-cytologiques touchant principalement l'architecture glandulaire, l'aspect des cellules, ainsi que le score de Gleason.

Notre étude réalisée au sein de notre service d'anatomie pathologique en collaboration avec le service d'urologie, se donne pour objectifs d'étudier les modifications histologiques induites après thérapies hormonale chez un certain nombre de patients atteints de cancer de prostate en phase d'hormono-résistance.

Matériels et méthodes

Cette étude prospective, étalait sur une période de 20 mois, de février 2007 au septembre 2008 avait pour objectif de rapporter les cas de patients se présentant avec un cancer de la prostate en phase d'hormono-résistance, et d'étudier chez eux les modifications histologiques induites par la thérapie hormonale.

Cas n° 1 :

Mr M.A, âgé de 75 ans, avait déjà été opéré pour hypertrophie bénigne de la prostate par résection transurétrale de la prostate en 1998. En novembre 2007, alors qu'il accusait une exacerbation de son prostatisme. Celui-ci a bénéficié d'une échographie vésico-prostatique qui avait mis en évidence une dilatation urétéro-pyélocalicielle bilatérale sur processus vésico-prostatique. Une RTUP fut encore indiquée. L'étude histologique des copeaux de résection avait retrouvé un adénocarcinome moyennement différen-

cié, avec un score de Gleason à 7 (4+3). Le patient fut mis sous hormonothérapie. Six mois plus tard, il revenait dans un tableau grabataire d'insuffisance rénale avec urétéro-hydronephrose. Une nouvelle série de biopsies fut réalisée, elle permit de retrouver un adénocarcinome avec un score à 7 (4+3), avec à l'immunohistochimie, la présence d'une composante neuroendocrine.

Cas n° 2 :

Mr E.B, âgé de 76 ans, ancien tabagique sevré il y a 20 ans, consultait en Aout 2006 en rhumatologie pour des douleurs scapulaires et rachidiennes violentes, rebelles aux antalgiques prescrites. L'interrogatoire ressortait une notion de pollakiurie nocturne. Le PSA était à 100ng/ml. Les biopsies prostatiques réalisées avaient trouvé un adénocarcinome prostatique avec un Gleason à 9 (4+5) intéressant 40% des carottes acheminées, il a bénéficié d'une thérapie hormonale avec la survenue d'un échappement après 17 mois de son début, de nouvelles biopsies réalisées, elle retrouvèrent toujours l'adénocarcinome avec un score de Gleason à 8 (4+4), sans aucune différenciation neuroendocrine.

Cas n°3 :

Mr H.M, âgé de 66ans, sans antécédents notables, est suivi depuis 2006 pour un adénocarcinome prostatique métastatique, mis sous hormothérapie. En mars 2008, et après 2 cures d'hormonothérapie, il se présente à la consultation dans état grabataire, accusant une aggravation de sa symptomatologie urinaire. Le PSA était à 230ng/ml. la biopsie réalisée lors de l'échappement hormonal retrouvait un adénocarcinome prostatiques avec un score de Gleason de 6(3+3) ne présentant pas de composante neuroendocrine. En septembre 2008, le patient est revenu pour asthénie profonde avec paralysie faciale périphérique en rapport avec des localisations osseuses secondaires compressives.

Cas n° 4 :

Mr T.M, âgé de 80 ans, ayant bénéficié d'une résection transurétrale de la prostate(RTUP), avec pulpectomie bilatérale pour adénocarcinome de la prostate au stade localement avancé, il revient quelques mois plus tard, aux

urgences dans un tableau de rétention aigue d'urines, le PSA était à 28 ng/ml. La scintigraphie osseuse était sans anomalies. L'étude histologique des biopsies prostatiques réalisées avec un marquage immunohistochimique a mis en évidence un adénocarcinome de la prostate en différenciation neuroendocrine.

Cas n° 5 :

Agé de 74ans , Mr R.A accusait depuis 2003 une dysurie avec pollakiurie, avec une PSA à 30ng/ml. L'étude histologique des copeaux de résection révélait la présence d'un adénocarcinome avec un Gleason à 9 (5+4). Le patient fut mis sous traitement hormonal avec une nette amélioration clinique et biologique. Une période de 38 mois s'était écoulée avant l'échappement hormonal, avec un PSA qui s'élevait à 47ng/ml. Des biopsies réalisées , permirent de retrouver un adénocarcinome prostatique, Gleason à 9 (4+5), avec à l' immunohistochimie, la présence d'une composante neuroendocrine. Le patient décédera quelques semaines après chimiothérapie.

Cas n° 6 :

Mr B.M, 64ans, ancien tabagique sevré il ya 25 ans, avait consulté aux urgences pour une rétention d'urines avec grosse prostate à l'examen clinique. Le PSA était à 35.62ng/ml. une RTUP a été réalisée avec la présence à l'étude anatomo-pathologique d'un adénocarcinome prostatique, Gleason à 8 (4+4). il a été mis sous hormonothérapie, avec un échappement survenu 18 mois après le début du traitement avec une ascension de PSA à 107ng/ml. Une nouvelle série de biopsie a été réalisée, a mis en évidence un adénocarcinome Gleason à 7 (4+3) sans composante neuroendocrine.

Résultats

L'âge des patients était en moyenne de 72 ans. La moyenne de la PSA initial avant le début de l'hormonothérapie était de 58.82ng/ml. Le délai d'échappement moyen était de 19 mois et 3 semaines. LA PSA moyen était de 111.76ng/ml lors de l'échappement hormonal. L'étude histologique initiale retrouvait un adénocarcinome prostatique ayant un

score de Gleason entre 6 et 9 sans mettre en évidence une quelconque composante neuroendocrine chez aucun des 6 patients avec des carottes biopsiques inclus en totalité. Lors de l'échappement hormonal, l'étude immunohistochimique fut réalisée chez tous les patients, on a découvert la présence d'une composante neuroendocrine-inexistante auparavant- chez trois patients parmi les six inclus dans l'étude, soit un taux de différenciation neuroendocrine de 50%. Après hormonothérapie, deux de ces patients ont vu leur score de Gleason régresser, et font partie du groupe n'ayant pas présenté de différenciation neuroendocrine.

Discussion

Il n'existe pas de définition universellement acceptée de l'hormonorésistance [1]. Néanmoins, des critères d'inclusion établis par Bulbey et al[2], basés sur des essais cliniques sur le cancer de la prostate, permettent de constituer une définition largement admise.

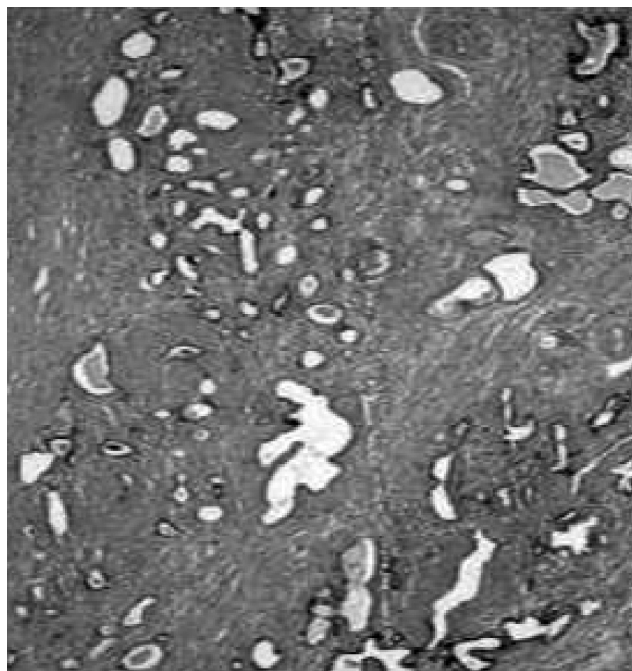
D'autres 5 nouvelles recommandations qui constituent actuellement la définition en vigueur de l'hormonorésistance [3], ne font pas les objectifs de notre travail. En effet, notre but est d'étudier les modifications histologiques induites par la thérapie hormonale, et qui pourraient intervenir dans les phénomènes d'échappement.

Nous devons aussi noter que parmi les transformations histologiques rapportées par les différents auteurs, certains ne feront pas l'objet d'analyse dans le cadre de notre travail. Ceci, du fait que les études histologiques rapportées dans la littérature ont quasiment toutes été réalisées sur des pièces de prostatectomie, après hormonothérapie néo-adjuvante, alors que les patients inclus dans notre étude ont bénéficié de simples biopsies, et n'étaient pas candidats à un geste chirurgical, puisque tous étaient à un stade localement avancé voire métastatique.

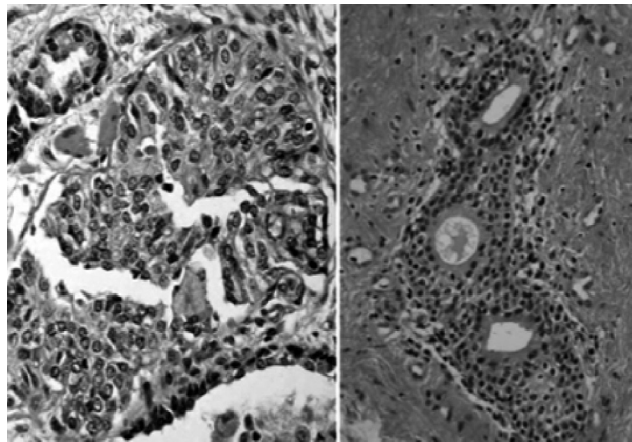
Les modifications histologiques après blocage androgénique complet toucheraient aussi bien les tissus prostatiques normaux que les tissus carcinomateux [4,5]

Au niveau de la glande prostatique normale

Il est retrouvé dans plus de 90% des cas, une atrophie des glandes associée à une hyperplasie des cellules basales, une diminution du rapport glandes/stroma (figure 1,2).

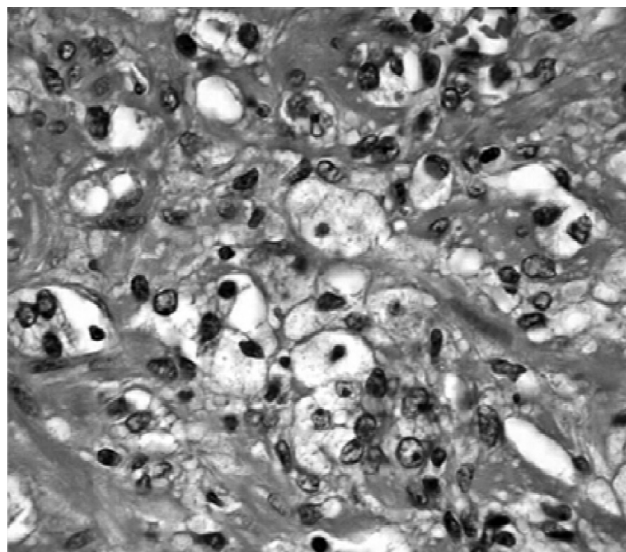
Figure 1 : Examen anatomopathologique

Aspect atrophique : atrophie globale de la prostate normale (traitement par œstrogènes) (x20).

Figure 2 : Examen anatomopathologique

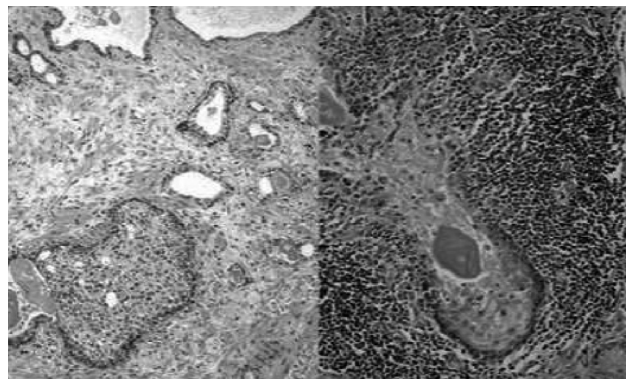
Hyperplasie des cellules basales. (traitement par œstrogènes) (x20). Hyperplasie des cellules basales. (Traitement par œstrogènes) (x20).

De façon toute aussi constante, il existerait une vacuolisation et une clarification cytoplasmique des cellules de la couche sécrétante (figure 3).

Figure 3 : Examen anatomopathologique

Modification de type LH-RH: vacuolisation cytoplasmique, noyaux atrophiques, au niveau des glandes tumorales. (x40)

Une métaplasie malpighienne ou parfois de type transitionnel serait vue dans la moitié des cas (figure 4).

Figure 4 : Examen anatomopathologique

Modification de type LH-RH: Glandes prostatiques en métaplasie, contexte inflammatoire (x20).

De façon moins fréquente, il apparaîtrait un aplatissement, voire une rupture de quelques glandes normales, avec extravasation de sécrétions prostatiques dans le tissu normal.

Enfin, nous retiendrons la diminution constante de la taille de la glande prostatique après traitement hormonal.

En ce qui concerne la glande prostatique tumorale,

les modifications histologiques intéresseraient plusieurs paramètres [4,5]:

- Le volume tumoral diminuerait significativement, ainsi que la densité tumorale chez près de 92% des patients bénéficiant d'un blocage androgénique complet
- Les marges d'exérèse seraient positives dans seulement 22% des cas de cancer sous traitement hormonal, contre 43% des cas de cancer de la prostate non traités
- L'envahissement capsulaire toucherait 41% des cancers traités par hormonothérapie, contre 63% des cas non traités.

Tous ces éléments contribueraient à une régression du stade clinique et pathologique. Celle-ci serait retrouvée dans 10 à 54% des cas de cancer de la prostate traités par thérapie hormonale.

Ces 3 éléments ne feront pas l'objet d'une comparaison dans le cadre de notre étude, puisque aucun des patients inclus n'a bénéficié d'un traitement chirurgical après hormonothérapie.

Un autre paramètre très important, correspond à la modification du score de Gleason (figure 5), une surgradation

humains, techniques et histologiques : observateurs, tissu analysé (biopsie ou pièce de prostatectomie)....

Sur le plan purement histologique, la surgradation serait conséquente à des transformations architecturales induites par le blocage androgénique[7]

- La diminution de la taille des glandes et l'augmentation très importante du volume stromal, ces deux éléments augmenteraient de façon artificielle le score de Gleason.

- Une deuxième hypothèse confortée par les travaux de Fair et al [8] suggère que les foyers de cancer bien et moyennement différenciés seraient les plus sensibles à la thérapie hormonale, ce qui reviendrait à dire que le blocage androgénique complet induirait une sélection des foyers cancéreux de haut grade.

- Une dernière hypothèse voudrait que la thérapie hormonale entraîne une destruction massive de la tumeur laissant quelques cellules cancéreuses à faible activité cellulaire ou en phase d'apoptose.

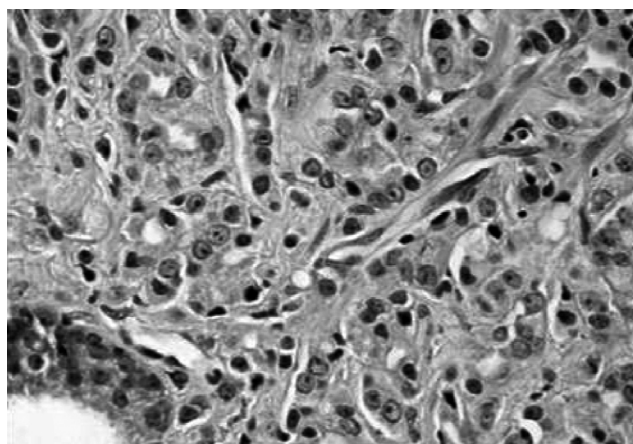
L'élévation du score de Gleason serait cependant, accompagnée d'une diminution de l'activité mitotique et cellulaire, comme le suggérerait la diminution du diamètre nucléolaire, et la baisse des marqueurs de prolifération cellulaire : Ki-67[4,5]

Dans notre étude, et à l'opposé de ce qui a été rapporté dans la littérature, deux des six patients inclus ont présenté une baisse de leur score de Gleason. Pour le premier, ce score établi initialement sur des fragments biopsiques était de 9 (4+5), il est passé à 8 (4+4) après traitement. Pour le second, le score de Gleason initial était de 8 (4+4), étudié sur des copeaux de résection transurétrale de la prostate (RTUP). Ce score est passé à 7 (3+4) après thérapie hormonale. Ces modifications dans le score de Gleason seraient dues simplement à la grande variabilité d'appréciation selon les observateurs.

Cela dit, la grande majorité des auteurs déconseillent l'utilisation du score de Gleason après thérapie hormonale, vu sa faible reproductibilité, son manque de spécificité pour traiter des modifications conséquentes à l'hormonothérapie, et l'absence de rapport entre le grade de Gleason, et les données cliniques et biologiques après traitement hormonal[6].

Le dernier paramètre de transformation histologique, le plus important, est représenté par la différenciation neuroendocrine.

Figure 5 : Examen anatomopathologique



Modification du score de Gleason. Aspect évoquant un grade élevé (x40)..

a fréquemment été rapportée par les auteurs[6]. Ainsi, la proportion de Gleason supérieure ou égale à 7% serait de plus de 94% après hormonothérapie, alors qu'elle ne serait que de 26% en dehors de toute thérapie hormonale. Cette dégradation serait dépendante de plusieurs facteurs

Elle apparaîtrait dans 40 à 100 % des cancers de la prostate hormono-résistants, Il s'agirait d'après Shariff et Ather [9] d'une voie alternative selon laquelle le cancer de la prostate pourrait échapper au contrôle hormonal.

Hirano et al [10] ont démontré que la différenciation neuroendocrine était d'autant plus importante, qu'il s'agissait d'un cancer de la prostate hormono-résistant ayant subi une longue durée de thérapie hormonale. La signification pronostique de cette différenciation neuroendocrine reste controversée.

Dans notre étude, trois des six patients inclus ont présenté une différenciation neuroendocrine, soit un taux de 50 %. Cette composante a été détectée par immunohistochimie des tissus prélevés, en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre la Chromogranine et la Synaptophysine.

Nous notons que le délai d'échappement était plus long pour les malades en différenciation neuroendocrine (19 mois) par rapport aux patients n'ayant pas présenté de différenciation neuroendocrine (17 mois).

Ces observations ne sauraient constituer des éléments valables pour l'étude de l'implication pronostique de la différenciation neuroendocrine, puisque tous les malades n'ayant pas présenté de différenciation neuroendocrine étaient d'emblée à un stade métastatique au moment du diagnostic, alors que seulement un des patients ayant présenté une différenciation neuroendocrine était d'emblée au stade métastatique. Les deux autres étaient à un stade localement avancé.

Enfin, d'autres modifications histologiques peuvent être vues, et mériteraient d'être citées, même brièvement [4,5]:

- La diminution de la taille des cellules tumorales avec vacuolisation et clarification du cytoplasme seraient rencontrées dans plus de 60 % des cas.

- La rupture de certaines glandes tumorales avec extravasation mucineuse formant des lacs de dimensions variables seraient vues dans près de 77 % des cas de cancers de la prostate hormono-résistants.

- L'apparition d'infiltrat inflammatoire lymphocytaire ou éosinophile au sein de la tumeur, des images de pycnose, ou de métaplasie malpighienne intra-tumorale, ainsi que certains aspects hémangiopéricytome-like, sont d'autres éléments qui peuvent être retrouvés, avec des fréquences variables, au sein de la prostate cancéreuse échappant à l'hormonothérapie.

Ces modifications seraient conséquentes à la thérapie hormonale. Certaines d'entre elles seraient même considérées comme des mécanismes d'échappement, tel est le cas de la différenciation neuroendocrine, qui ne cesse d'attirer la curiosité des auteurs qui traitent du cancer de la prostate hormono-résistant [11,12,13]

La signification de cette différenciation neuroendocrine n'est pas encore élucidée, des recherches plus poussées sont nécessaires afin de mieux connaître le phénomène, son rôle dans l'échappement hormonal et son implication pronostique.

Conclusion

L'hormonothérapie avec ses différentes modalités est devenue un élément majeur de l'arsenal thérapeutique palliatif des cancers de la prostate aux stades localement avancé et métastatique. Cependant, il peut se produire un phénomène d'échappement biologique puis clinique dont la différenciation neuroendocrine reste le mécanisme estimé responsable de cet échec thérapeutique.

L'intérêt de connaître les modifications histologiques induites par l'hormonothérapie profiterait surtout à l'anatomopathologiste, qui pourraient établir un pronostic fondé et une prise en charge thérapeutique inadéquate. par une interprétation histologique erronée.

Beaucoup reste à faire dans ce domaine, et de nombreuses études sont vivement attendues afin d'éclaircir les différents points d'ombre qui persistent, ce qui permettra une meilleure prise en charge de ce problème.

Références

1. Martel C -L, Gumerlock P.-H, Meyers F.-J, Lara Jr P.-N. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2003 Jun ; 29:171-187.
2. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, OH W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, and al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *Clin Oncol* 1999 Nov ; 17 (11) : 3461-3467. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 Jul ; 18 (13) : 2644. *J Clin Oncol* 2007 Mar 20; 25 : 1154.
3. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev V-B, Schmid H-P, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology* 2008 ; 53 : 68–80.
4. Tetu B. Morphological changes induced by androgen blockade in normal prostate and prostatic carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008 ; 22, 271-283.
5. Cochand-Priollet B et Cariou G. Les modifications histologiques du cancer de prostate sous traitement hormonal. *Revue française des laboratoires*, septembre 1997, n ° 295.
6. Molinié.V, Khoubaa W.M., Balaton A., Modifications histologiques induites par les traitements conservateurs du cancer de la prostate et leurs conséquences sur l'interprétation du score de Gleason . *Annales de pathologie* (2008), ANNPAT-135;
7. Debes J D, M.D., Tindall D J, Ph.D. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7; 351 (15) : 1488-1490
8. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N and al. The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 1997 ; 49: 46–55.
9. Shariff A-H and Ather M-H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Urology* 2006 ; 68 : 2–8.
10. Hirano D, Okada Y, Minei S, and al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004 ; 45 : 586–592.
11. Apirikian A, Cordon-Cardo C, Fan W, and Reuter V. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1993 ; 71 : 3952-3965.
12. Aallen F, Vanvleden D, Heyns. Are neuroendocrine cells of practical value as an independant prognostic parameter in prostate cancer, *Br J Urol* 1995 ; 75 : 751-754.
13. Adlakha H, and Bostwick D. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation. Report of 30 cases. *Hum Pathol* 1994 ; 25: 135-139.