

Y A-T-IL ENCORE UNE VIE SEXUELLE APRÈS TRAITEMENT POUR CANCER DE LA PROSTATE ?

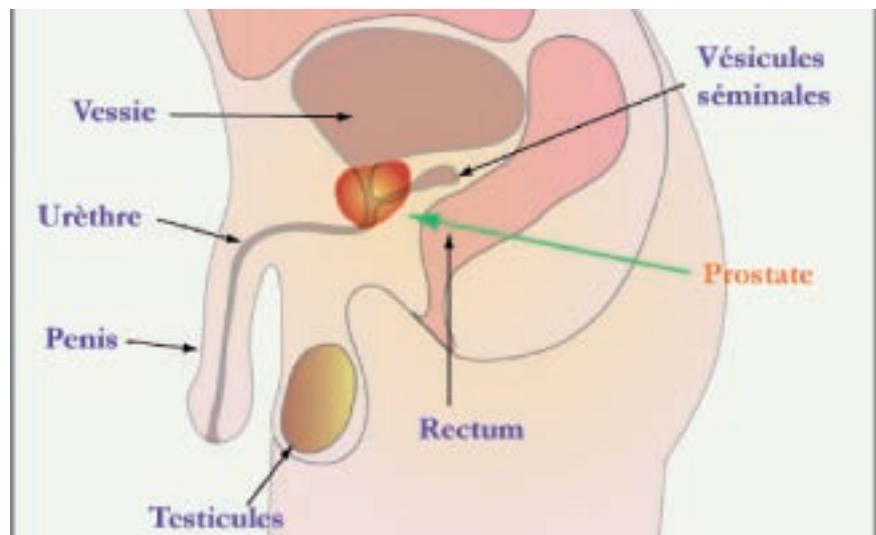
B. TOMBAL¹,
R.J. OPSOMER¹,
L. RENARD²

RÉSUMÉ

Correspondance :
Pr. Bertrand Tombal
Service d'Urologie
Cliniques universitaires Saint Luc
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
Tel : 32(2) 764 5540
Fax : 32(2) 764 8919
Email : bertrand.tombal@fycl.ucl.ac.be

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme âgé de plus de 50 ans. Malgré que plus de la moitié des cancers diagnostiqués aujourd'hui soient peu agressifs, la plupart des patients vont bénéficier d'un traitement par chirurgie, radiothérapie ou curiethérapie. La position anatomique et la fonction sécrétoire de la prostate en font un organe important pour la sexualité de l'homme. Dans les stades précoces, le cancer de la prostate est généralement asymptomatique et influence peu la fonction sexuelle de l'homme. Par contre, les traitements du cancer de la prostate, invariablement, vont altérer la fonction sexuelle, en particulier la qualité des érections. Les techniques de préservation de la sexualité et les traitements de la dysfonction érectile ne sont malheureusement que d'une efficacité limitée. La seule parade aux troubles de la sexualité est une sélection très adéquate et prudente des patients qui nécessitent un traitement radical.

La prostate est une glande sexuelle accessoire mâle d'une vingtaine de cm³ située à la base de la vessie et qui entoure en manchon les premiers centimètres de l'urètre (fig. 1). La prostate sécrète avec les



¹ Service d'Urologie, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles

² Service de Radiothérapie oncologique, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles

vésicules séminales la plus grande partie du liquide prostatique constituant le sperme. La prostate est richement innervée par des plexus pelviens qui sont intimement impliqués dans l'érection. La prostate apparaît chez le fœtus suite à la sécrétion d'androgènes, le principal étant la testostérone. La testostérone est également responsable du développement de la prostate à l'adolescence, et, tout au long de la vie, au maintien de la fonction prostatique normale.

Chez l'homme adulte, la prostate est le siège de trois maladies potentielles :

- *L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)* est une augmentation bénigne de la zone centrale de la prostate qui survient chez la plupart des hommes après 40 ans. L'HBP peut éventuellement comprimer l'urètre, entraver le flux urinaire et finalement entraîner des symptômes assez gênants. Il n'y a pas de relation directe entre la taille de l'adénome, la fréquence et l'intensité des symptômes. Les patients asymptomatiques ne nécessitent pas de traitement.
- *Prostatite aiguë et chronique.* La prostatite aiguë est une inflammation bactérienne aiguë de la prostate. C'est une urgence médicale, surtout si elle est associée à de la fièvre. La prostatite chronique est une inflammation chronique de la prostate responsable de symptômes urologiques divers. Les causes exactes ne sont pas connues. C'est une maladie fréquente et invalidante de l'homme jeune.
- Le *cancer de la prostate* est une maladie très fréquente qui atteint les cellules épithéliales de la glande. On distingue trois étapes dans tout cancer: transformation de cellules normales en cellules malignes, croissance locale des cellules malignes, et finalement dissémination locale et métastatique, entraînant le décès du patient. Ces deux premières étapes surviennent très fréquemment, chez plus de 30% des hommes. Si on fait des biopsies systématiques, on trouve donc des cancers très fréquemment. Par contre, l'étape finale de dissémination ne survient que plus rarement et très tardivement dans l'histoire de la maladie.

ÉPIDÉMIOLOGIE, HISTOIRE NATURELLE ET TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, devançant aujourd'hui

en incidence les cancers du poumon et du colon. Cette augmentation de l'incidence est en grande partie liée à l'introduction du dosage de l'Antigène Prostatique Spécifique (PSA) et de son utilisation extensive dans le dépistage et la détection précoce du cancer de la prostate. Aujourd'hui, on découvre un cancer de la prostate chez plus de un homme sur vingt (1). Avant la découverte du PSA, les tumeurs étaient le plus souvent diagnostiquées au stade métastatique. La survie moyenne des patients ne dépassait pas quelques années, voire quelques mois et les effets secondaires des traitements n'étaient certainement pas la préoccupation première des thérapeutes. Depuis l'introduction du PSA, les cancers prostatiques sont diagnostiqués à des stades beaucoup plus précoces. La survie des patients après traitement est de plusieurs années, voire de plusieurs dizaines d'années pour les cas favorables (2). C'est donc naturellement qu'au-delà de la survie, les urologues et radiothérapeutes pensent aussi aujourd'hui en terme de qualité de vie. La prostate étant intrinsèquement impliquée dans la fonction sexuelle et anatomiquement contiguë aux organes qui assurent la continence, tout traitement physique entraînera inévitablement des complications urinaires et sexuelles. En effet, à l'inverse de cancers tels que le poumon ou le colon qui sont facilement identifiables, le cancer prostatique infiltre diffusément la prostate. Il n'est donc pas possible de traiter sélectivement le cancer, mais bien l'ensemble de la prostate. Il est d'ailleurs intéressant de noter à cet égard que les patients associent souvent les complications sexuelles uniquement à la chirurgie prostatique et pensent, à tort, qu'ils pourront éviter ces complications aussi longtemps qu'ils éviteront la chirurgie.

PROSTATECTOMIE RADICALE TOTALE ET SEXUALITÉ

La prostatectomie radicale totale est considérée comme le traitement chirurgical de choix des cancers localisés. L'intervention consiste à enlever la prostate, l'urètre prostatique et les vésicules séminales et abaisser directement la vessie sur l'urètre à son insertion dans le plancher pelvien. La prostatectomie est traditionnellement associée à des problèmes transitoires de continence urinaire et de fonction sexuelle. La prostatectomie peut être réalisée par une incision abdominale classique, par laparoscopie ou à l'aide d'un robot. Il n'y a aucune indication que la fréquence des complications varie en fonction des techniques. Dans le discours du médecin, en particulier de l'urologue, le problème sexuel principal associé à

la prostatectomie est la perte des érections, liée à l'extrême contiguïté des plexus neurovasculaires qui innervent les corps caverneux. Si les problèmes d'érections sont réels et importants, il ne faut surtout pas oublier les points suivants : toute la prostate et les vésicules séminales étant ôtées, il n'y a plus de production de sperme, même lorsque les rapports sexuels sont encore possibles. Les canaux déférents sont sectionnés à la base prostatique, le patient sera définitivement stérile. Il faut mentionner ces effets secondaires aux patients surtout lorsqu'ils sont jeunes et potentiellement candidats à une paternité tardive. Par contre, l'orgasme est souvent préservé après la PRT, il peut d'ailleurs être obtenu même sans érection, par des caresses prolongées ou une fellation.

L'âge moyen des patients traités par prostatectomie varie, selon les séries, de 59 à 68 ans. Ces mêmes séries rapportent des troubles de la fonction sexuelle chez 16% à 57% en fonction du questionnaire utilisé. Au moins une étude prospective randomisée a intégré la mesure de la qualité de vie chez des patients traités par prostatectomie en la comparant à la fonction sexuelle de patients simplement surveillés (3). Cet essai s'adressait néanmoins à des patients atteints d'un cancer plus avancé que les cancers diagnostiqués à l'heure actuelle (> 75% de tumeurs palpables), à une époque où la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'était pas une préoccupation majeure du chirurgien. Les auteurs ont mesuré la qualité de vie des patients un à deux ans après leur inclusion dans l'étude et confirment l'effet de la chirurgie (4) (tableau I). Dans une revue récente de la littérature, Y. Dubbelman *et al.* ont estimé que seuls 19% (range: 11-40%) des patients gardent une fonction sexuelle normale après prostatectomie radicale (5). En l'absence de sélection des patients, les résultats globaux sur le maintien

de l'érection après prostatectomie radicale totale sont donc très peu satisfaisants.

L'introduction du dosage du PSA a eu deux conséquences. Le nombre de cancer détecté a augmenté de manière très importante, cette augmentation se produisant essentiellement aux dépens de formes très localisées de cancer de la prostate, souvent impalpables au toucher rectal. Chirurgicalement, il est devenu envisageable chez la plupart des patients d'enlever la prostate sans trop compromettre l'intégrité anatomique et la fonction des bandelettes vasculo-nerveuses. Les techniques dites de « préservation nerveuse » permettent de préserver la fonction sexuelle des patients dans un nombre élevé de cas. En fonction de l'âge des patients et de l'expérience du chirurgien, on estime que les érections sont maintenues dans 13% à 56% des prostatectomies avec préservation vasculo-nerveuse unilatérale et dans 31% à 86% des cas avec préservation bilatérale (5). A noter que dans la plupart de ces séries, plus de 30% des bons résultats sont liés à la prise d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (I-PDE5). Sildénafil, vardénafil et tadalafil sont en effet prescrits couramment en cas de dysfonction érectile postopératoire. Les résultats dans ce cas sont pourtant souvent inférieurs à ceux observés dans d'autres causes de dysfonction érectile. Dans une revue récente de la littérature, Montorsi estime la probabilité de réponse au sildénafil chez les patients présentant une dysfonction érectile après prostatectomie à 35%. Cet effet est directement lié au degré de préservation des pédicules vasculo-nerveux et varie de 0% à 15% en l'absence de préservation à 46% à 72% en cas de préservation bilatérale. Par ailleurs, il est important de mentionner aux patients après prostatectomie que le retour à une fonction sexuelle normale ne sera que progressif. Une amélioration spontanée peut

TABLEAU I :
EFFETS DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE SUR LA FONCTION SEXUELLE.

Paramètres analysés	Prostatectomie radicale	Surveillance et traitement différé
Erections rares ou insuffisantes	80 %	45 %
Rapports sexuels : moins de une fois par mois	80 %	59 %
Aucun orgasme dans les six derniers mois	62 %	31 %
Détresse importante d'avoir une sexualité perturbée	56 %	40 %

être observée la première année, voire jusqu'à deux ans après l'intervention.

Une des questions importantes est : quand faut-il commencer à prescrire les I-PDE5 ? L'absence d'érections postopératoires est associée à un manque d'oxygénation des corps caverneux, ce qui peut accélérer le développement d'une fibrose caverneuse irréversible. Montorsi a démontré que la prescription d'injections intra-caverneuses d'alprostadil rapidement après une prostatectomie avec préservation bilatérale accélérerait la reprise des érections (6). Le même raisonnement a été tenu plus récemment avec les I-PDE5 et quelques études ont évalué l'avantage d'une prescription systématique de sildénafil rapidement après la PRT. Malheureusement, ces études n'ont pas pu confirmer l'avantage de cette « réhabilitation érectile » précoce sur les résultats finaux et à l'heure actuelle, il n'y a pas de raison de prescrire ces agents préventivement en absence de demande expresse des patients d'avoir un rapport sexuel (7). Tout au plus peut-on leur conseiller d'essayer rapidement de reprendre une activité sexuelle.

RADIOTHÉRAPIE, CURIETHÉRAPIE ET SEXUALITÉ

La radiothérapie externe est un des traitements de choix des cancers localisés de la prostate. En association avec une hormonothérapie de trois mois à six ans, c'est aussi le traitement de référence des cancers localisés à haut risque (PSA > 20 ng/ml et/ou Gleason \geq 8) et des cancers localement avancés (stade T3-T4). Aujourd'hui grâce à des systèmes de repérage et de dosimétrie précis, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D) permet un ciblage très précis de la prostate, réduisant ainsi la dose administrée aux tissus sains avoisinants, en particulier la vessie et le rectum. La curiethérapie (ou brachythérapie) consiste en l'implantation de grains radioactifs d'Iode-125 ou de Palladium-103 dans la prostate. C'est un traitement peu agressif pour les patients, qui peut se réaliser lors d'une très courte hospitalisation de un ou deux jours. *Dans des populations sélectionnées d'agressivité faible ou intermédiaire*, les résultats sont comparables à ceux de la prostatectomie radicale et de la radiothérapie externe, en tous les cas pour les cinq à dix premières années (8).

Il est très intéressant de noter que la perception des thérapeutes et aussi des patients est que ces traitements sont associés à un meilleur contrôle de la continence et de la fonction sexuelle, en particulier pour la curiethérapie. Certains auteurs ont

rapporté des pourcentages de fonction sexuelle normale de plus de 90% chez des jeunes patients.

Ces assertions se doivent d'être corrigées. La fonction érectile est en effet certainement meilleure dans les premiers mois après une radiothérapie externe ou une curiethérapie qu'elle ne l'est immédiatement après une prostatectomie radicale. Mais rapidement, ces différences s'effacent. Après douze à vingt-quatre mois, les taux de dysfonctions érectiles rapportés dans la littérature varient de 6 à 84% après radiothérapie et de 0 à 51% après curiethérapie (9). En 2005, Ohebshalom a rapporté les résultats d'une enquête sur la fonction sexuelle, mesurée par questionnaire validé, chez 110 patients traités par radiothérapie conformationnelle ou par brachythérapie. Après traitement systématique par sildénafil, le pourcentage de patients avec une fonction sexuelle normale était pour la curiethérapie de 60% à 12 mois, 48% à 24 mois et 26% à 36 mois (10). Pour la radiothérapie conformationnelle, les résultats étaient de 50% à 12 mois, 42% à 24 mois, 19% à 36 mois (10).

Plusieurs études ont comparé la fonction sexuelle deux à cinq ans après les différentes modalités thérapeutiques. Sur base d'une revue extensive d'études randomisées, Bhatnagar a estimé le risque de dysfonction érectile sévère de 35% après chirurgie, de 45% après radiothérapie externe conventionnelle et de 52% après radiothérapie conformationnelle (3D) (11). Miller *et al.* ont publié en 2005 les résultats d'une enquête approfondie réalisée chez 709 patients deux et six ans après une prostatectomie, une radiothérapie conformationnelle ou une curiethérapie de prostate, en plus d'un groupe contrôle (tableau II) (12). En 2004, Potosky *et al.* ont rapporté sur la qualité de vie après cinq ans de 901 patients traités par prostatectomie radicale et 286 patients traités par radiothérapie externe. Après cinq ans, 79.3% des patients opérés et 63.5% des patients traités par radiothérapie mentionnaient des érections de qualités insuffisantes (13). A noter que 46.7% des patients opérés et 44.6 % des patients irradiés se disaient gênés par leurs problèmes sexuels.

Cette étude confirme la détérioration tardive de la fonction sexuelle chez les patients traités par radiothérapie conformationnelle ou curiethérapie. Si les premiers mois sont donc favorables en terme de fonction érectile pour les patients traités par radiothérapie ou curiethérapie, les différences avec la chirurgie s'amendent après 3-5 ans. Ceci est à prendre en compte lors de la discussion avec le patient.

TABLEAU II :
EVOLUTION DE LA FONCTION ÉRECTILE DEUX ET SIX ANS APRÈS UN TRAITEMENT RADICAL POUR CANCER DE LA PROSTATE
(D'APRÈS MILLER ET AL.)

Symptômes	Groupe contrôle	Prostatectomie radicale	Radiothérapie	Curiothérapie
	Pourcentage des patients			
	2 ans / 6 ans	2 ans / 6 ans	2 ans / 6 ans	2 ans / 6 ans
Très peu ou pas d'érections	19% / 29%	62% / 65%	65% / 75%	71% / 82%
Peu ou pas d'orgasme	13% / 25%	32% / 41%	56% / 69%	56% / 69%
Problème majeur avec la fonction sexuelle	10% / 17%	47% / 39%	39% / 47%	55% / 59%

HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND

L'augmentation croissante de l'incidence de cancers diagnostiqués à des stades très localisés a favorisé le développement de techniques dites « minimally invasive ». Ces techniques connaissent un succès croissant parmi les patients qui y voient une modalité thérapeutique inoffensive qui va leur permettre d'éviter les affres des traitements classiques. Poissonnier a récemment publié les résultats obtenus par la technique HIFU chez 227 patients consécutifs (14). Les auteurs rapportent que 39% des patients traités par une procédure sans préservation des bandelettes vasculo-nerveuse avaient noté une disparition complète des érections. Les techniques d'épargne nerveuse sont envisageables chez une faible proportion (10%) des patients. Dans ce cas, 69% avait maintenu leurs érections. Dans tous les cas, les résultats sont trop précoces pour tirer des conclusions définitives.

HORMONOTHÉRAPIE ET FONCTION SEXUELLE

L'hormonothérapie par castration médicale (agonistes de la LHRH) ou chirurgicale est le traitement de référence du cancer prostatique métastatique. L'hormonothérapie est alors définitive. C'est aussi, en association avec la radiothérapie pour une durée de six mois à trois ans le traitement de référence des cancers localement avancés.

La base fondamentale du traitement est la réduction quasi complète de la testostérone plasmatique. Ceci induit la mort des cellules épithé-

liaires prostatiques normales, des cellules cancéreuses prostatiques et des métastases. La testostérone étant l'hormone mâle la plus importante, la castration induit également une série de phénomènes de féminisation plus ou moins intenses. Parmi ceux-ci, la baisse abrupte de la libido, la diminution de la production de sperme et la difficulté à maintenir des érections sont les effets secondaires sexuels principaux (15). D'autres effets tels que bouffées de chaleurs, faiblesse musculaire, fatigue et labilité émotionnelle viennent compléter le tableau clinique. Il y a très peu, voire pas, d'étude d'intervention thérapeutique par I-PDE5 ou injections intracaverneuses chez les patients traités par hormonothérapie, le tableau étant dominé par la baisse de la libido et le manque d'intérêt dans l'activité sexuelle. Ces effets secondaires sont *a priori* réversibles à l'arrêt de la médication. Mais chez les patients qui sont traités par hormonothérapie plus de six mois, la testostérone ne remonte que très lentement à des valeurs normales (16). Seule une faible proportion des patients retrouve une fonction sexuelle et une libido normale. L'âge du patient est dans ce cas un facteur prédictif très important (17).

Deux stratégies peuvent être utilisées pour améliorer la fonction sexuelle des patients traités par hormonothérapie. La première consiste à administrer les hormones de manière intermittente, en permettant au patient des périodes de suspension thérapeutique pendant laquelle la testostérone peut éventuellement revenir à des valeurs normales (18). Calais da Silva a présenté cette année dans plusieurs congrès les résultats d'une étude randomisée comparant administration continue et intermittente d'agonistes de la

LRHR. Cette étude démontre qu'en termes de contrôle oncologique les résultats sont similaires. Cette alternance semble bénéfique pour la préservation de la fonction sexuelle (19).

L'autre alternative est de prescrire, tout au moins aux patients non métastatiques, un anti-androgène non-stéroïdien, le bicalutamide, qui ne diminuera pas la testostérone plasmatique et le protégera dans une certaine mesure des complications sexuelles de l'hormonothérapie par castration (20). Au moins une étude randomisée a démontré que le contrôle de la tumeur était similaire au contrôle obtenu avec une castration médicale et que le profil de toxicité, en tous les cas sexuelle, était nettement en faveur du bicalutamide. Malheureusement, ce médicament n'est pas actuellement enregistré en Belgique.

L'ATTENTE SOUS SURVEILLANCE, LA SEULE APPROCHE VALABLE POUR PRÉSERVER LA SEXUALITÉ DES PATIENTS

L'utilisation intensive et incontrôlée du PSA a augmenté dramatiquement le nombre de patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate (21). Une grande majorité de ces cancers prostatiques sont de très faible agressivité et ne nécessiteront pas de traitement (22). Les chances qu'ils progressent et entraînent le décès du patient sont très faibles. Bien qu'aujourd'hui on puisse identifier un groupe de patients à très faible risque de progression, la majorité des thérapeutes vont recommander à ces patients un traitement radical et les exposer à des complications inutiles (23). Une revue récente d'une large base de données estime que 45% des patients avec un cancer de la prostate à faible risque sont inutilement traités. Plusieurs études ont par ailleurs démontré que ces patients pouvaient être suivis par des dosages répétés du PSA et que l'intervention peut ainsi être évitée dans plus de 70% des cas.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente dont on surestime sans aucun doute la réelle agressivité. Invariablement, tous les traitements vont entraîner des complications sexuelles souvent débilantes pour le patient. Après quelques années, la fréquence des effets secondaires des différents traitements ne varie pas sensiblement entre les patients. Il est dès lors urgent d'im-

plémenter ces protocoles de surveillance active avec traitement différé pour la plupart de ces patients.



RÉFÉRENCES

1. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ et al.: Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer*. 2005; **103**: 708-16.
2. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005; **293**: 2095-2101.
3. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; **352**:1977-1984.
4. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al.: Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002; **347**:790-796.
5. Dubbelman YD, Dohle GR, Schroder FH: Sexual Function Before and After Radical Retropubic Prostatectomy: A Systematic Review of Prognostic Indicators for a Successful Outcome. *Eur Urol*. 2006; **50**(4): 711-720.
6. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF et al.: Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1997; **158**: 1408-1410.
7. Briganti A, Montorsi F: Penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol*. 2006; **3**:400-401.
8. Langley S, Laing R, Henderson A et al.: European collaborative group on prostate brachytherapy: preliminary report in 1175 patients. *Eur Urol*. 2004; **46**:565-570; discussion 570.
9. Incrocci L: Sexual function after external-beam radiotherapy for prostate cancer: what do we know? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; **57**:165-173.
10. Ohebshalom M, Parker M, Guhring P et al.: The efficacy of sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer: temporal considerations. *J Urol*. 2005; **174**: 258-262; discussion 262.
11. Bhatnagar V, Stewart ST, Huynh V et al.: Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; **9**:136-146.
12. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL et al.: Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol*. 2005; **23**:2772-2780.
13. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al.: Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004; **96**:1358-1367.
14. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O et al. : Control of Prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients. *Eur Urol*. 2006
15. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX et al.: Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*. 2001; **19**: 3750-3757.
16. Fridmans A, Chertin B, Koulikov D et al.: Reversibility of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2005; **173**:784-789.
17. Wilke DR, Parker C, Andonowski A et al.: Testosterone and erectile function recovery after radiotherapy and long-term androgen deprivation with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *BJU Int*. 2006; **97**:963-968.
18. Bhandari MS, Crook J, Hussain M: Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol*. 2005; **23**:8212-8218.

19. Calais Da Silva FM, Calais Da Silva F, Bono A et al.: Phase III intermittent MAB vs continuous MAB. *J Clin Oncol*. 2006; **24**:4513.
20. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV et al.: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*. 2000; **164**:1579-1582.
21. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S et al.: L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. (15/05/2006), KCE reports 31B, 2006.
22. Tombal B: Over- and Underdiagnosis of Prostate Cancer: *The Dangers*. *European Urology Supplements*. 2006; **5**: 511-513.
23. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK et al.: Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2006; **98**: 1134-1141.