

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ  
ΚΑΙ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ**

ΥΠΟ  
ΑΘ ΜΠΑΝΤΗ, Ε ΑΓΓΕΛΟΝΙΔΟΥ

Ανάτυπον εκ του περιοδικού "ΓΑΛΗΝΟΣ"  
Τόμος 50ος, τεύχος 4ο, 2008

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

ΑΘ ΜΠΑΝΤΗΣ<sup>1</sup>, Ε ΑΓΓΕΛΟΝΙΔΟΥ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β', ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

<sup>2</sup> ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ - ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β', ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΟΜΟΤΗΝΗΣ

### Περίληψη

*Ο προστάτης είναι ένα ανδρογονικά εξαρτώμενο όργανο. Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για την φυσιολογική ανάπτυξη του προστατικού επιθηλίου και ο καρκίνος του, στο 80% των περιπτώσεων, είναι ορμονοεξαρτώμενος.*

*Η αύξηση, ανάπτυξη, ομοίωση και λειτουργία του προστάτη εξαρτάται από τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα, η οποία αποτελεί και το κατεξοχήν ανδρογόνο στην κυκλοφορία.*

*Η αλληλεπίδραση των στεροειδών ορμονών με την καρκινογένεση δεν είναι πλήρως κατανοητή. Υψηλά επίπεδα ανδρογόνων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη δεν έχουν ανιχνευθεί σε σταθερή βάση, ενώ άλλες ορμόνες, όπως οιστρογόνα και προλακτίνη μπορεί να παίζουν ακαθόριστο, προς το παρόν, ρόλο στο μεταβολισμό του προστάτη.*

*Το μεγαλύτερο ορόσημο στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, που απέφερε άλλωστε και το βραβείο Nobel στους Huggins and Hodges το 1941, ήταν η ανακάλυψη της ανδρογονικής εξάρτησης του καρκίνου του προστάτη και η καθιέρωση της στέρησης ανδρογόνων υπό τη μορφή ορμονοθεραπείας.*

*Σήμερα η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή του προχωρημένου και μεταστατικού καρκίνου. Στις περιπτώσεις αυτές η ορμονοθεραπεία έχει μόνο ανακουφιστικό ρόλο. Όσον αφορά στον τρόπο της ορμονοθεραπείας τα πράγματα δεν έχουν αλλάξει πολύ από την*

τους ασθενείς με επίσχεση των ούρων με ευνουχισμό (4).

Μόλις το 1927 έγινε η πρώτη αναφορά στη σχέση μεταξύ της υπόφυσης, των όρχεων, των επινεφριδίων και του προστάτη αδένου (5).

Ήταν το 1941, όταν οι ερευνητές Huggins και Hodges, τεκμηρίωσαν επιστημονικά την επίδραση της ορχεκτομής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η θεωρία ότι ο προστατικός καρκίνος αναπτύσσεται υπό την επίδραση ανδρογονικού ερεθισμού, ενισχύθηκε από τη διαπίστωση ότι οι ευνούχοι δεν πάσχουν από καρκίνο του προστάτη καθώς και από την αποδεδειγμένα μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου του προστάτη σε άνδρες που κάνουν χρήση αναβολικών ουσιών (6).

Η μοριακή βιολογία, ως επιστήμη, έδωσε τις δικές της απαντήσεις στην ερμηνεία του καρκίνου του προστάτη μόλις πριν από μια εικοσαετία. Στο παρελθόν, η δυνατότητα ελέγχου της νόσου ήταν πραγματικά περιορισμένη και βασιζόταν αποκλειστικά στην μέτρηση των επιπέδων των ορμονών στον ορό. Ο έλεγχος αυτός ήταν τελείως υποθετικός, όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου σε κυτταρικό επίπεδο. Σήμερα είναι γνωστό ότι η κυκλοφορούσα στο αίμα τεστοστερόνη ανιχνεύεται δεσμευμένη με την HBG (Hormone Binding Globulin) ή με λευκώματα σε ποσοστό 97%, και μόλις το 3% ανιχνεύεται ως ελεύθερη τεστοστερόνη, η οποία είναι και η μόνη που έχει την δυνατότητα να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του προστατικού κυττάρου. Ακόμη έγινε γνω-

στή η συμμετοχή των επινεφριδίων στην παραγωγή τεστοστερόνης η οποία υπό ορισμένες συνθήκες, έχει υπολογιστεί ότι αναλογεί έως και στο 10% της συνολικής παραγωγής ανδρογόνων (7).

Ο καρκίνος του προστάτη είναι, στους περισσότερους ασθενείς, ένα νεόπλασμα βραδείας εξέλιξης το οποίο διακρίνεται για την ιστολογική ετερογένειά του. Σύμφωνα με τον Jungwerth (9) τα προστατικά κύτταρα διαθέτουν δύο διαφορετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, τα κύτταρα του στρώματος διαθέτουν μόνον υποδοχείς προλακτίνης ενώ τα κύτταρα του προστατικού επιθηλίου διαθέτουν υποδοχείς προλακτίνης και LHRH. Η διαπίστωση αυτή υπογραμμίζει το ρόλο των δύο αυτών ορμονών στην ανάπτυξη των προστατικών κυττάρων.

Στην ανακάλυψη του Huggins στηρίχθηκε η υπόθεση για την εφαρμογή ορμονικής θεραπείας με καταστολή των ανδρογόνων στους ασθενείς με μεταστατικό ή και τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Ωστόσο μετά από 60 χρόνια εφαρμογής ορμονικής θεραπείας, ασθενείς εξακολουθούν να πεθαίνουν από καρκίνο του προστάτη. Τι δεν έχουμε αντιληφθεί σωστά; Τι έχουμε μάθει μετά από τόσα χρόνια ορμονικών χειρισμών στο καρκινικό προστατικό κύτταρο; Τα ερωτήματα που θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε αφορούν στην κυτταρική βιολογία και μορφολογία του φυσιολογικού και του καρκινικού κυττάρου, καθώς και στον ρόλο που διαδραματίζουν τα ανδρογόνα στην παθοφυσιολογία και τη θερα-

πευτική αντιμετώπιση του προστατικού καρκίνου.

### **1. Μορφολογία και λειτουργία του φυσιολογικού προστάτη**

Ο προστάτης αποτελεί έναν περιπλοκό αδενικό σχηματισμό από κύτταρα διαφόρων τύπων. Αδρά διακρίνεται σε επιθηλιακό και στρωματικό στοιχείο, τα οποία διαχωρίζονται μεταξύ τους από μία βασική μεμβράνη. Το επιθηλιακό στοιχείο του προστάτη συνιστούν δύο τύποι κυττάρων: τα *βασικά επιθηλιακά κύτταρα* και τα *εκκριτικά αδενικά κύτταρα* που αποτελούν και τον κυρίαρχο κυτταρικό πληθυσμό. Διάσπαρτα μέσα στο επιθηλιακό διαμέρισμα βρίσκονται ακόμη νευροενδοκρινικά κύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα.

Τα *εκκριτικά αδενικά κύτταρα* βρίσκονται σε επαφή με τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα και προβάλλουν στον αυλό των αδενίων (10). Η κύρια λειτουργία των κυττάρων αυτών είναι η έκκριση προστατικού υγρού, που περιέχει το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), όξινη προστατική φωσφατάση (PAP), καθώς και προσταγλανδίνες, στον αυλό των προστατικών αδενίων. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR) και ως συνέπεια η βιωσιμότητα και η εκκριτική τους ικανότητα εξαρτάται από τα ανδρογόνα (11).

Τα *βασικά επιθηλιακά κύτταρα* συνήθως δεν είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένα και σπανιότατα εκφράζουν τον ανδρογονικό υποδοχέα. Βασικός λειτουρ-

γικός προορισμός των κυττάρων αυτών είναι η σύνθεση και έκκριση των δομικών στοιχείων της βασικής μεμβράνης (12). Η δράση και η λειτουργία των νευροενδοκρινικών κυττάρων είναι άγνωστη, γεγονός είναι ότι δεν εκφράζουν τον ανδρογονικό υποδοχέα, άρα είναι μη-ανδρογονοεξαρτώμενα, και δεν παράγουν PSA (13).

Το στρωματικό στοιχείο του προστάτη αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, νεύρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, και εξωκυττάριο υλικό (matrix). Μεταξύ των δύο στοιχείων παρεμβάλλεται η βασική μεμβράνη, η οποία ωστόσο είναι διαπερατή για αυξητικούς παράγοντες, ανδρογόνα και θρεπτικά στοιχεία που ευοδώνουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξη του επιθηλιακού στοιχείου (14).

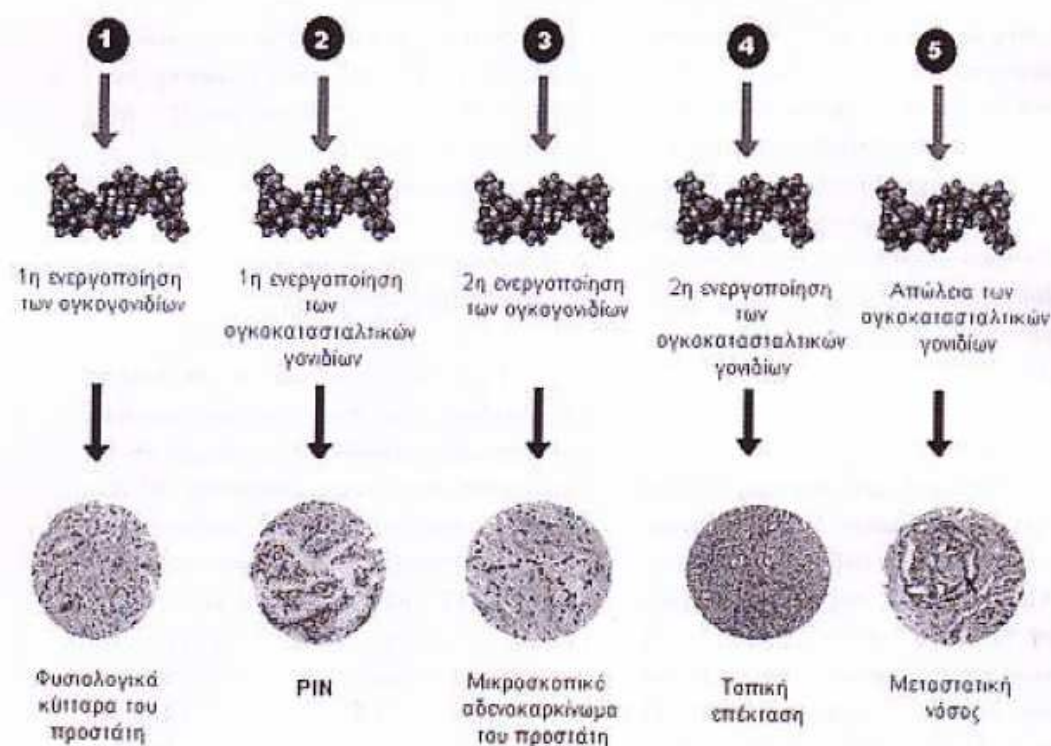
Ο προστάτης διαθέτει πλούσιο αγγειακό δίκτυο, η δε νεύρωσή του περιλαμβάνει τόσο συμπαθητικές όσο και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Οι νευρικές ίνες περιβάλλονται από διαστήματα που ονομάζονται περινευριδιακά διαστήματα. Αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό, η ύπαρξη δηλαδή των περινευριδιακών διαστημάτων είναι μοναδικό στον προστάτη αδένα. Το περινευριδιακό διάστημα είναι το πρώτο σημείο στο οποίο έχει την τάση να μεταναστεύει το προστατικό καρκινικό κύτταρο. Το φαινόμενο αυτό καλείται περινευριδιακή διήθηση. Το προϊόν της εξωκρινούς λειτουργίας του προστάτη αποτελείται από ένζυμα και πρωτεΐνες με κύρια δράση τη μεταφορά, ρευστοποίηση και τη διευκόλυνση της διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο.

Παράλληλα ο προστάτης παράγει μικρές ποσότητες προσταγλανδινών οι οποίες πιθανόν να ρυθμίζουν την κυτταρική λειτουργία του ιδίου του αδένου (15).

#### Ενδοκρινής δραστηριότητα

Είναι γνωστό ότι ο προστάτης αδένου βρίσκεται κάτω από τον άμεσο έλεγχο ορμονών οι οποίες παράγονται στους όρχεις και στα επινεφρίδια. Η ωχρινότροπος ορμόνη (LH) αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του προστατι-

κού επιθηλίου πριν από οποιαδήποτε μεταβολή των επιπέδων της τεστοστερόνης στο αίμα. Σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα ζώων έχουν απομονωθεί ειδικοί υποδοχείς των αυξητικών ορμονών και της προλακτίνης (16). Βασίζομενοι στην παρατήρηση αυτή, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν εκλεκτικά, σε μεταστατικούς καρκίνους του προστάτη, φαρμακευτικά σκευάσματα με δράση ανταγωνιστική της προλακτίνης παρουσιάζοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Εικ. 1).



**Εικ. 1:** Η εξελικτική διαδικασία του καρκίνου του προστάτη. Περιλαμβάνει πολλά στάδια τα κυριότερα εκ των οποίων είναι η δραστηριοποίηση των ογκογονιδίων όπως το ras και το c-erbB-2 και παράλληλα την απώλεια των ογκοκατασταλακτικών γονιδίων, όπως του p53 και του ρετινοβλαστώματος (Tumor suppressor genes RB).

### **Παρακρινής δράση**

Υπάρχει αλληλεπίδραση και επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων του στρώματος και των επιθηλιακών κυττάρων. Η επικοινωνία αυτή επιτυγχάνεται μέσω διαλυτών αυξητικών παραγόντων όπως ο basic fibroblast growth factor (bFGF), ο epidermal growth factor (EGF), ο insulin-like growth factor (IGF), ο transforming growth factor-β (TGF-β) και άλλοι. Οι παράγοντες αυτοί είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή αυξητικών και μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι μεταβιβάζονται μεταξύ των κυττάρων αλλάζοντας τη βιολογική τους συμπεριφορά (17). Οι αυξητικοί παράγοντες είναι συνήθως πεπτιδικά τα οποία εισέρχονται στα γειτονικά κύτταρα από ειδικούς επιφανειακούς πεπτιδικούς υποδοχείς του προστατικού κυττάρου. Η σπουδαιότερη όμως δράση αυτών των αυξητικών παραγόντων είναι η διέγερση των πρωτοογκογονιδίων με ταυτόχρονη μεταστροφή του γονιδιώματος.

### **Αυτοκρινής δράση**

Τα κύτταρα του στρώματος και τα επιθηλιακά κύτταρα του προστατικού ιστού παράγουν αυξητικούς παράγοντες. Οι αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν γειτονικά κύτταρα τα οποία με τη σειρά τους ξεκινούν και αυτά να παράγουν αυξητικούς παράγοντες. Η αυτοκρινής δράση των κυττάρων του στρώματος και του επιθηλίου θεωρείται ως πιθανή αιτία ορισμένων ορμονικών παθήσεων.

Τις περισσότερες φορές το προ-

στατικό κύτταρο αναμένει ορμονικό ανδρογονικό ή οιστρογονικό ερεθισμό για την έναρξη της παραγωγής των αυξητικών παραγόντων.

Στο προστατικό κύτταρο παράγονται τόσο αυξητικοί όσο και μεταγραφικοί παράγοντες. Επομένως η δραστηριότητα αυτή ευνοεί την παραγωγή ογκογονιδίων από το ίδιο το καρκινικό κύτταρο το οποίο παράγει και τους αυξητικούς παράγοντες.

Στον καρκίνο του προστάτη η δυνατότητα της κυτταρικής προσκόλλησης έχει εξαλειφθεί ή είναι περιορισμένη. Τα κύτταρα αναπτύσσουν την ικανότητα να αποδεσμεύονται και παράλληλα να διαπερνούν βασικές μεμβράνες και να εισέρχονται χωρίς καμία δυσκολία σε περινευριδιακούς και αγγειακούς χώρους (18).

## **2. Ανδρογόνα και μοριακή εξέλιξη στον καρκίνο του προστάτη.**

Τα ανδρογόνα και οι υπόλοιπες στεροειδείς ορμόνες εισέρχονται στα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα με τη διαδικασία της απλής διάχυσης. Η παραγόμενη από τους όρχεις τεστοστερόνη μετατρέπεται σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT) μέσα από τη δράση της 5α-αναγωγάσης, η οποία βρίσκεται στην πυρηνική μεμβράνη του προστατικού κυττάρου. Η DHT έχει πολύ μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης με τον ανδρογονικό υποδοχέα από ότι η τεστοστερόνη. Μετά τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη ακολουθεί η είσοδος της DHT στον πυρή-

να του κυττάρου με τη βοήθεια του δια-  
μεμβρανικού ανδρογονικού υποδοχέα.

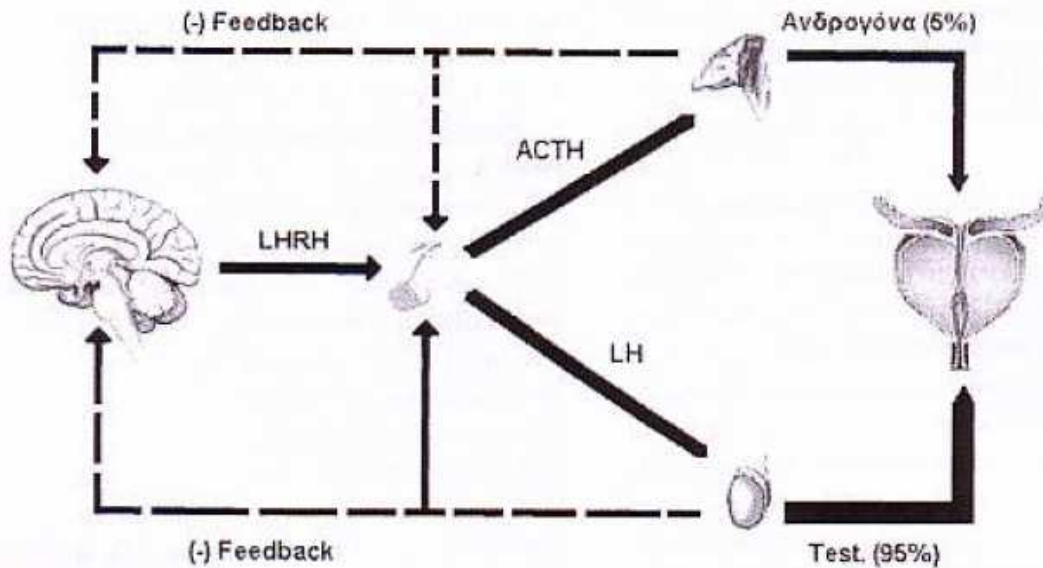
Η δέσμευση της DHT από το δια-  
μεμβρανικό υποδοχέα δημιουργεί ένα  
σύμπλεγμα γνωστό ως HSP 90 (Heat  
Shock Protein). Το σύμπλεγμα HSP 90  
διεγείρει τη μεταγραφή των ανδρογono-  
εξαρτώμενων γονιδίων από το γονιδίω-  
μα. Με τη διαδικασία αυτή κωδικοποι-  
ούνται σχεδόν όλοι οι αυξητικοί παρά-  
γοντες όπως ο επιδερμικός (Epidermal  
Growth Factor GF), ο αυξητικός παρά-  
γοντας των αιμοπεταλίων (Platelet DGF),  
Fibrinogen GF (ινωδογόνου), ο μετα-  
γραφικός αυξητικός παράγων (Trans-  
forming GF-A και GF-B). Τα ανδρο-  
γόνα εξάλλου διεγείρουν την κωδικο-  
ποίηση του αγγειακού ενδοθηλιακού  
αυξητικού παράγοντα (VEGF), και μέ-  
σω αυτού της αγγειογένεσης, τόσο από  
τον φυσιολογικό όσο και από τον καρ-  
κινικό προστατικό ιστό.

Η δέσμευση των αυξητικών πα-  
ραγόντων με τους ανάλογους υποδο-  
χείς επιτυγχάνεται με τη χρήση φωσφο-  
ρολυομένων πρωτεϊνών, οι οποίες δια-  
θέτουν ικανό αριθμό μεταγραφικών  
παραγόντων. Επιτυγχάνεται άμεση ε-  
νεργοποίηση για κυτταρική διαίρεση,  
αύξηση και έκκριση. Η απελευθέρωση  
των πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων  
από το γονιδίωμα και η δημιουργία του  
σμπλέγματος με τα ανδρογόνα πρα-  
γματοποιείται με τη βοήθεια ορισμένων  
μεταγραφικών παραγόντων και πεπτι-  
δίων, όπως το ARA 70.

Μια σειρά από αλλαγές, οι οποί-  
ες πραγματοποιούνται στο γονιδίωμα,  
προάγουν την εξέλιξη στον καρκίνο του

προστάτη. Οι αλλαγές αυτές πραγμα-  
τοποιούνται σε συγκεκριμένα στάδια.  
Κατά το πρώτο στάδιο της εξελικτικής  
διαδικασίας ενεργοποιούνται ογκογο-  
νίδια όπως το cfb-2. Η παρουσία του  
cfb-2 συνήθως χαρακτηρίζει την προ-  
στατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία  
(PIN). Αργότερα εξαλείφονται τα ο-  
γκοκατασταλτικά γονίδια, όπως αυτό  
του ρετινοβλαστώματος και οδηγούν  
στην εμφάνιση του μικροσκοπικού (λαν-  
θάνοντος) προστατικού καρκίνου.  
Άλλα ογκογονίδια όπως π.χ το cMyc,  
JUN ή το FOS θα πυροδοτήσουν τον  
διηθητικό προστατικό καρκίνο. Το α-  
μέσως επόμενο στάδιο χαρακτηρίζεται  
από την απώλεια του ογκοκατασταλ-  
τικού γονιδίου p53. Η απώλεια του p53  
αποδεσμεύει τα νεοπλασματικά κύττα-  
ρα και τους παρέχει την δυνατότητα  
για γρήγορο και ανεξέλεγκτο πολλα-  
πλασιασμό. Τέλος η απώλεια των ογκο-  
κατασταλτικών γονιδίων οδηγεί στον  
μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.  
(Εικ. 2).

Γνωρίζουμε ότι τα επιθηλιακά  
κύτταρα του προστάτη προέρχονται  
από τριών ειδών διαφορετικά εξελικτι-  
κά κυτταρικά στοιχεία. Αρχικά τα αρ-  
χέγονα επιθηλιακά κύτταρα τα οποία,  
υπό την επήρεια των ανδρογόνων, προ-  
άγονται αρχικά σε έναν ενδιάμεσο τύ-  
πο επιθηλιακών κυττάρων και αργό-  
τερα σε ώριμα επιθηλιακά κύτταρα. Τα  
αρχέγονα επιθηλιακά κύτταρα είναι σε  
μεγάλο βαθμό, αλλά όχι πλήρως, εξαρ-  
τώμενα από τα ανδρογόνα. Τα ενδιάμε-  
σου τύπου καθώς και τα επιθηλιακά  
κύτταρα είναι άμεσα ανδρογόνο-εξαρ-



*Εικόνα 2: Η ορμονική εξάρτηση του καρκίνου του προστάτη. Η LHRH (ανάλογο έκκρισης της ωχρινεοτρόπου ορμόνης) εκκρίνεται από τον υποθάλαμο. Η LHRH διεγείρει την υπόφυση για την έκκριση της LH (ωχρινεοτρόπος ορμόνη) η οποία με την σειρά της διεγείρει τα κύτταρα του Leydig (όρχεις) για τη έκκριση της τεστοστερόνης. Η τεστοστερόνη τέλος δρα στον προστατικό ιστό. Παράλληλα η ACTH εκκρινόμενη από την υπόφυση δρα στα επινεφρίδια, τα οποία με την σειρά τους εκκρίνουν ασθενείς ποσότητες ανδρογόνων (5-10%), κυριότερα των οποίων είναι η επινεφριδοστενεδιόλη από τον φλοιό των επινεφριδίων.*

τώμενα.

Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη του προστάτη εξαρτάται από την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής απόπτωσης, του προγραμματισμένου δηλαδή κυτταρικού θανάτου. Στην περίπτωση του προστάτη η ισορροπία μεταξύ πολλαπλασιασμού και απόπτωσης ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα. Τα ανδρογόνα, τεστοστερόνη και DHT, αφενός προάγουν άμεσα την διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων και αφετέρου ασκώντας μία έμμεση δράση, προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της απελευθέρωσης αυξητι-

κών παραγόντων από το στρώμα (14).

Οποιαδήποτε λοιπόν, μεταβολή των ανδρογόνων προκαλεί και μεταβολή στον πληθυσμό των επιθηλιακών κυττάρων. Στον προστάτη η πτώση των επιπέδων των ανδρογόνων οδηγεί σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) των ώριμων επιθηλιακών κυττάρων. Η επίδραση της τεστοστερόνης στην κυτταρική κινητική έχει αποδειχθεί πειραματικά σε ευνουχισμένους αρουραίους. Σε διάστημα μίας εβδομάδας μετά τον ευνουχισμό περίπου το 75% των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη είχε υποστεί απόπτωση. Επαναχορήγηση της τεστοστερόνης ακό-



μη και ένα χρόνο μετά τον ευνουχισμό οδήγησε σε ελάχιστη απόπτωση, αλλά σημαντική αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (10).

Στις περιπτώσεις που ο ανδρογονικός υποδοχέας του πυρήνα στο επιθηλιακό κύτταρο του προστάτη δεν δεσμεύει την DHT, ενεργοποιείται μια διαδικασία παραγωγής του μεταγραφικού αυξητικού παράγοντα b (TGFb). Ο TGFb, κωδικοποιεί με την σειρά του ορισμένα γονίδια της απόπτωσης, όπως τα bcl-2 και BAX, τα οποία ενεργοποιούν ένα σύστημα πυρηνικών ενζύμων. Τα πυρηνικά αυτά ένζυμα ονομάζονται καθεψίνες. Η δράση των καθεψινών επέρχεται με τη λύση της ακεραιότητας του πυρήνα και την απώλεια του κυτταρικού προσανατολισμού. Το κύτταρο δεν πεθαίνει αλλά μειώνει το μέγεθός του, έως ότου γίνει δυνατή η φαγοκύττωσή του από τα μακροφάγα του προστάτη.

Η εφαρμογή του ανδρογονικού αποκλεισμού σε ενήλικες άνδρες έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση της τεστοστερόνης σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά αγοριών προεφηβικής ηλικίας. Η στέρωση των ανδρογόνων θα οδηγήσει σε απόπτωση των ανδρογονοεξαρτώμενων κυτταρικών πληθυσμών, δηλαδή όλων των επιθηλιακών εκκριτικών κυττάρων, και δραματική συρρίκνωση του μεγέθους του προστάτη (11). Αντίθετα στα αρχέγονα επιθηλιακά κύτταρα τα οποία, όπως αναφέραμε παραπάνω, δεν είναι απόλυτα εξαρτώμενα από τα ανδρογόνα, παρατηρείται μία διαδικασία ανάπτυξης ανεξάρτητη από την πα-

ρουσία ή όχι των ανδρογόνων. Έτσι εξηγείται η εξέλιξη των νευροενδοκρινικών κυττάρων τα οποία προέρχονται από τα αρχέγονα κύτταρα και έχουν ταχύτατη ανάπτυξη ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι των ανδρογόνων, αλλά χρησιμοποιούν αυτοκρινείς μεθόδους ανάπτυξης βασισμένους στην παραγωγή ιδιαίτερων αυξητικών παραγόντων (19).

### *3. Ανδρογόνα και κλινική συμπεριφορά του προστατικού καρκίνου*

Πέρα από την αδιαμφισβήτητη εξάρτηση των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων από την παρουσία των ανδρογόνων, υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν την τεστοστερόνη με την κλινική συμπεριφορά του προστατικού καρκίνου. Πράγματι σε παλαιότερες μελέτες είχε αναδειχθεί κάποια σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη καθώς και πρώιμης υποτροπής του καρκίνου μετά από ριζική θεραπεία (20,21). Σε πιο πρόσφατες μάλιστα μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με περισσότερο επιθετικό φαινότυπο προστατικού καρκίνου.

Στην μελέτη των Hoffman et al ανιχνεύθηκε η συσχέτιση μεταξύ ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης ορού και των κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του προστάτη. Ως χαμηλή ελεύθερη τεστοστερόνη ορίστηκε στο επίπεδο του

1.5 ng/dl και η ολική στο επίπεδο των 300ng/dl. Η ομάδα των ανδρών με χαμηλή ελεύθερη τεστοστερόνη σε ποσοστό 11% είχε Gleason score βιοψίας μεγαλύτερο του 8, ενώ αντίθετα στην ομάδα των ανδρών με φυσιολογική τεστοστερόνη δεν υπήρχε βιοψία με Gleason score μεγαλύτερο του 7 (ποσοστό 0%,  $p=0.025$ ) (22).

Σε πιο πρόσφατη μελέτη του 2003 από τον Schatzl et al οι ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη και χαμηλή ολική τεστοστερόνη ορού (επίπεδα <300ng/dl) είχαν μέσο Gleason score στην βιοψία  $7,4 \pm 1,3$  ενώ οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης είχαν μέσο Gleason score βιοψίας  $6,0 \pm 1,2$  ( $p=0.01$ ) (23).

Τα παραπάνω δεδομένα αναδεικνύουν έναν νέο ρόλο των ανδρογόνων ως προγνωστικών παραγόντων κινδύνου για περισσότερο επιθετικές μορφές καρκίνου του προστάτη.

#### **4. Ανδρογόνα και ανδρογονικός αποκλεισμός στον καρκίνο του προστάτη**

Από την εποχή του Charles Huggins, περίπου 60 χρόνια πριν, είναι λοιπόν γνωστή η εξάρτηση των προστατικών καρβινικών κυττάρων από τα ανδρογόνα. Κλειδί για την αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου επομένως δεν είναι άλλο παρά η αποτελεσματική καταστολή της τεστοστερόνης. Αποτέλεσμα της διαπίστωσης αυτής ήταν η εφαρμογή της καταστολής των ανδρογόνων ως θεραπεία εκλογής για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη τα τε-

λευταία 40 περίπου χρόνια. Η στέρηση των ανδρογόνων με χειρουργικό ευνουχισμό (αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή) αποτελεί ακόμη και σήμερα τη gold standard μέθοδο. Η χορήγηση οιστρογόνων ως εναλλακτική λύση του χειρουργικού ευνουχισμού έχει εγκαταλειφθεί λόγω των πολλών και σοβαρών παρενεργειών τους, όπως πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (23).

Ο χαρακτηρισμός της δομής της LHRH από τον Andrew Schally το 1971 έδωσε την δυνατότητα κατασκευής στο εργαστήριο συνθετικών πεπτιδίων με δράση αγωνιστών της LHRH, προσφέροντας έτσι μία, εναλλακτική της ορχεκτομής, επιλογή καταστολής της τεστοστερόνης, τον αποκαλούμενο και φαρμακευτικό ευνουχισμό. Τα κλινικά ερωτήματα στα οποία καλούνται να απαντήσουν οι LHRH αγωνιστές προκειμένου να θεωρηθούν ισοδύναμη θεραπεία με τον χειρουργικό ευνουχισμό αφορούν: α) την επίτευξη χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης (επίπεδα ευνουχισμού) και β) τη διατήρηση σταθερών και μόνιμα χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης σε βάθος χρόνου.

Τα κατώτερα όρια της τιμής της τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό δεν κατέστη ποτέ δυνατόν να οριοθετηθούν επακριβώς. Βασίζόμενοι στην ευαισθησία των παλαιών αντιδραστηρίων μέτρησης τεστοστερόνης οι περισσότεροι συγγραφείς έθεσαν το όριο των 50 ng/dl ως ισοδύναμο του χειρουργικού ευνου-

χισμού. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες όπου η μέτρηση της τεστοστερόνης σε ασθενείς μετά από ορχεκτομή έγινε με τη μέθοδο του χημειοφθορισμού, ανέδειξαν ως μέση τιμή τεστοστερόνης ευνουχισμού τα 20 ng/dL (24).

Αυτό σημαίνει ότι ένα ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίζονται με LHRH-ανάλογα δεν επιτυγχάνουν επίπεδα τεστοστερόνης ισοδύναμα με εκείνα που παρατηρούνται μετά από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Πράγματι, σχετικές μελέτες δείχνουν ότι σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5-17% οι ασθενείς υπό φαρμακευτικό ανδρογονικό αποκλεισμό δεν επιτυγχάνουν τιμές τεστοστερόνης χαμηλότερες από το «ιστορικό» όριο των 50 ng/dl επιβεβαιώνοντας την υποψία της ανεπαρκούς ανδρογονικής καταστολής (25). Ακόμη χειρότερα είναι τα δεδομένα εάν ως όριο αναφοράς ευνουχισμού τεθεί η τιμή των 20ng/dl, όπου ένα διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό ασθενών υπό LHRH-ανάλογα που κυμαίνεται από 13-34% φαίνεται να μην επιτυγχάνει ποτέ τέτοιες τιμές τεστοστερόνης (26). Τα δεδομένα αυτά επιβάλλουν την επαναοριοθέτηση των επιθυμητών τιμών τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό σε επίπεδα κατώτερα από 20 ng/dl.

Η χρησιμότητα της παρατήρησης είναι προφανής, η ανεπαρκής καταστολή των ανδρογόνων θα οδηγήσει σε μη καλό έλεγχο της νόσου, και πρωιμότερη εμφάνιση ορμονοαντοχής. Από πρακτικής άποψης δεν είναι πάντοτε εύκολο να οριοθετηθεί η τιμή της τεστο-

στερόνης πάνω από την οποία μπορεί κανείς να μιλήσει για αποτυχία της θεραπείας, και αυτό γιατί θα πρέπει να λάβει υπόψη τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων αντιδραστηρίων μέτρησης τεστοστερόνης. Οι ειδικοί συμφωνούν ωστόσο πως μία αύξηση της τεστοστερόνης σε ποσοστό πάνω από 10% από τις τιμές «ευνουχισμού» θα πρέπει να θεωρείται κλινικά σημαντική (27).

Από τα παραπάνω δεδομένα εύκολα συμπεραίνει κανείς την αυξανόμενη σημασία που αποδίδεται στην μέτρηση της τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη. Παρόλο που η προγνωστική σημασία της τεστοστερόνης σε σχέση με την πορεία της νόσου δεν είναι τεκμηριωμένη σε κλινικές μελέτες, είναι προφανές ότι η μέτρησή της αποκτά σημασία, τόσο κατά τη διάγνωση της νόσου, ως προγνωστικού παράγοντα, όσο και κατά την εξέλιξη της νόσου, ως πρώιμη ένδειξη αποτυχίας της θεραπείας, πριν από την επερχόμενη αύξηση του PSA.

Με την πρόοδο στη δυνατότητα κατανόησης των ενδοκρινών και κυτταρικών μηχανισμών που εμπλέκονται στον καρκίνο του προστάτη, προστέθηκαν νέες μέθοδοι φαρμακευτικής αντιμετώπισης, όπως τα αντιανδρογόνα, οι LHRH ανταγωνιστές, και πιο πρόσφατα οι ανταγωνιστές της βιταμίνης D3, οι ανταγωνιστές του ενδοθηλιακού υποδοχέα και οι ανταγωνιστές των αυξητικών παραγόντων.

Το επιθηλιακό κύτταρο του προστάτη είναι ευαίσθητο σε όλα τα αν-

δρογόνα και η φυσιολογική του λειτουργία εξαρτάται από τη σταθερή και συνεχή τροφοδότησή του με ανδρογόνα. Η χρήση των στεροειδών και μη στεροειδών αντιανδρογόνων ως μονοθεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη έχει σαν αποτέλεσμα τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο αίμα να παραμένουν σταθερά ή να αυξάνονται, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν LHRH-ανάλογα. Αυτό οφείλεται στο ότι τα αντιανδρογόνα δεν δρουν αναστέλλοντας την σύνθεση των ανδρογόνων αλλά αποτρέποντας την σύνδεση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων με τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR). Παρόλα αυτά η φυσιολογική ή η αυξημένη τιμή της τεστοστερόνης στο αίμα δεν επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της νόσου κατά τα αρχικά στάδια, όπου τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτική αγωγή. Αργότερα στα ίδια καρκινικά κύτταρα παρατηρείται μία μεταστροφή της συμπεριφοράς τους και γίνονται πλέον ορμονοάντοχα.

***Ορμονοάντοχος αλλά ενδοκρινολογικά ευαίσθητος καρκίνος του προστάτη-Σύνδρομο απόσυρσης των αντιανδρογόνων***

Η μακροχρόνια χορήγηση αντιανδρογόνων στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη σχετίζεται με την πρόκληση μεταλλάξεων στον ανδρογονικό υποδοχέα εξαιτίας της παρατεταμένης διέγερσης. Οι μεταλλάξεις του ανδρογονικού υποδοχέα οδηγούν σε εμφάνιση ορμονοάντοχων καρκινικών κυττά-

ρων στα κυκλοφορούντα αντιανδρογόνα, και εκδηλώνεται κλινικά αρχικά με αύξηση της τιμής του PSA (βιοχημική υποτροπή). Η αλλαγή του χορηγούμενου αντιανδρογόνου ή η διακοπή του οδηγούν σε πολλές περιπτώσεις σε αναστροφή του φαινομένου και νέα πτώση του PSA. Ο ορμονικός χειρισμός αυτός 2<sup>ου</sup> επιπέδου ονομάζεται και σύνδρομο απόσυρσης των αντιανδρογόνων.

Πιθανολογείται ότι αυτή η προσωρινή αδράνεια οφείλεται σε μια επικουρική χρήση κορτικοστεροειδών και αναστολέων της προλακτίνης η οποία πραγματοποιείται μετά από την άρση της χορήγησης των αντιανδρογόνων. Αυτός ο ενδοκρινολογικός ελιγμός παρουσιάζεται στους προστατικούς ιστούς στους οποίους οι ανδρογονικοί υποδοχείς έχουν μεταλλαχθεί. Τότε ακριβώς τα προστατικά κύτταρα γίνονται ανδρογονοεξαρτώμενα και ειδικότερα στα αντιανδρογόνα φλουταμίδη, νλουταμίδη και οξείκη κυπροτερόνη. Όταν σε αυτό το σημείο διακοπεί η χορήγηση του αντιανδρογόνου τότε σταματά αυτομάτως και η εξέλιξη της νόσου. Το φαινόμενο ίδιο ακριβώς παρατηρείται και στον καρκίνο του μαστού με την διακοπή της ταμοξιφένης.

***Ορμονοάντοχος και ενδοκρινολογικά ευαίσθητος καρκίνος του προστάτη***

Η ορμονική θεραπεία, όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται ως συμπληρωματική και είναι δεδομένο ότι όλοι οι ασθενείς θα υποτροπιάσουν. Σε αυτό το σημείο μπορεί να εφαρμοστεί η ενδοκρινική θεραπεία ως εναλλακτική

λύση (28).

Τη στιγμή της υποτροπής οι προστατικοί ιστοί παρουσιάζουν αυξημένη αναλογία νευροενδοκρινικών κυττάρων, ενώ τα προστατικά κύτταρα έχουν μεταλλάξει ή ακόμη και εξαφανίσει τους ανδρογονικούς υποδοχείς από την επιφάνειά τους. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν χρησιμοποιώντας διάφορους αυτοκρινείς αυξητικούς παράγοντες. Χάνουν την κυτταρική τους προσκόλληση και μπορούν ταχύτατα να μετακινηθούν.

Η παρουσία μεταλλαγμένων ανδρογονικών υποδοχέων υποδηλώνει μία πολλαπλασιαστικότητα του όγκου εξαρτώμενη άμεσα από την υπερπαραγωγή του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor), του αυξητικού παράγοντα ομοίου της ινσουλίνης (insulin-like growth factor) και τέλος του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα alpha. Πιθανόν η παραγωγή αυτή των αυξητικών παραγόντων να γίνεται από γειτονικά κύτταρα και όχι από το ίδιο το καρκινικό κύτταρο. Παράλληλα αυξάνονται τα ανδρογονοανθεκτικά αρχέγονα κύτταρα τα οποία αλλάζουν την κυτταρική τους δομή και γίνονται νευροενδοκρινικά κύτταρα.

Τα ώριμα ορμονοεξαρτώμενα κύτταρα είναι ευαίσθητα σε μια μεγάλη ποικιλία από παράγοντες διαφοροποίησης και βιταμίνες, για την δέσμευση όμως των διαφόρων αναγκαίων ουσιών αναπτύσσουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους. Οι υποδοχείς αυτοί εξαφανίζονται με την έναρξη της ορμονοθεραπείας. Υπάρχει με άλλα λόγια,

μία τάση των ορμονοανθεκτικών κυττάρων να μένουν όλο και περισσότερο αδιαφοροποίητα, και για τον λόγο αυτό δεν υπακούουν στους συνήθεις μηχανισμούς ελέγχου (29).

Κατά την έναρξη της νόσου τα περισσότερα προστατικά κύτταρα είναι ορμονοεξαρτώμενα, δίνουν δε την εντύπωση αισιόδοξης πρόγνωσης εφόσον γίνει έγκαιρη έναρξη με κυτταροστατικά και αντιμεταστατικά φάρμακα. Οι νέες μέθοδοι θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Μέχρι στιγμής όλες αυτές οι νέες μέθοδοι εφαρμόζονται πειραματικά σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη αλλά με υπολογίσιμη νόσο. Βέβαια η χρήση ουσιών που αποβλέπουν στην αναστολή της δράσης των αυξητικών παραγόντων, όπως η σουραμίνη και τα κυτταροτοξικά δεν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη τελικού σταδίου. Επομένως, είναι σαφής η ανάγκη για νέες μεθόδους έρευνας οι οποίες θα προσφέρουν τη γνώση για τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου, όταν ακόμη η καρκινική μάζα

#### *Πίνακας 1: Νέες μοντέρνες θεραπείες.*

1. Διατητική θεραπεία
2. Χημιοθεραπεία
3. Αντιμεταστατική θεραπεία
4. Συστηματική ακτινοβολία
5. Γονιδιακή θεραπεία
6. Θεραπεία αντι- ενδοθηλιακών υποδοχέων
7. Μονοκλωνικά αντισώματα
8. Ανοσοθεραπεία
9. Αντι- αγγειογενετική θεραπεία

είναι μικρή. Η γνώση αυτή πιθανόν να μας βοηθήσει στην παράταση της διάρκειας του ορμονοεξαρτώμενου σταδίου της νόσου, πριν χρειαστεί να καταφύγουμε σε εναλλακτικές μεθόδους θεραπείας.

## ABSTRACT

*Bantis Ath, Agelonidou E. The role of androgens in normal prostate cells and prostate cancer. Galenus 2008; 50: 237-252.*

*The prostate is a hormone-dependent gland. Testosterone is an essential substance for the physiologic growth of both the prostate epithelium and prostate cancer, which in 80% of cases, is hormone dependent.*

*The increase in volume, the growth and function of the prostate gland depends heavily on serum testosterone, which also constitutes the most prominent circulating androgen.*

*The interaction between steroid hormones and carcinogenesis is not completely understood. High levels of circulating androgens in patients with prostate cancer have not been detected in constant base, while other hormones, like estrogens and prolactine play an indefinite role in the metabolism of prostate gland.*

*The greatest landmark in the treatment of prostate cancer, leading to the Nobel award to Huggins and Hodges in 1941, was the discovery of androgen de-*

*pendence of prostate cancer and the establishment of androgen deprivation therapy in the form of hormonal treatment.*

*Today hormonal therapy is used in cases of locally advanced or metastatic prostate cancer. In these cases hormonal therapy has only a palliative role. Regarding hormonal therapy things have not changed significantly since the era of Huggins and Hodges as far as surgical or pharmaceutical deprivation of androgens is concerned. It has been observed that patients with advanced and metastatic prostate cancer treated with hormonal therapy present with clinical progression within a medium time of 12-18 months from the initiation of hormonal therapy. This rapidly advancing stage is known as hormone - refractory prostate cancer (HRPC).*

*Key words: Androgens, prostate cells, prostate cancer.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Micheli A, Mugno E, Krogh V et al. EURO-PREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. Ann Oncol 2002; 13: 840-65.*
2. *Sakr WA, Grignon BF, Haas GP et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur Urol 1996; 30(2): 138-44.*
3. *Hunter J. Observations on Certain Parts of the Animal Oeconomy. Palmer J.F., ed. The complete works of John Hunter. Vol. 4. Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell, 1841, pp: 68.*
4. *White W. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Ann Surg 1895;*

- 22:1-7.
- i. *Huggins C, Clark PJ.* Quantitative studies on prostatic secretion. The effect of castration under oestrogen injection under normal and on hyperplastic prostate glands of dogs. *J Exp Med* 1942; 72: 747-752.
  - i. *Huggins C, Hodges CY.* Studies on prostate cancer. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
  - f. *Boyle P.* The epidemiology of prostate cancer. In the medical management of prostate cancer. Ed. L. Denis. 1991; pp:3-15.
  - b. *Coffey DS.* The endocrine control of normal and abnormal growth of the prostate. *Urologic Endocrinology.* Publ. W.B. Saunders 1986, pp: 170-193.
  - t. *Jungwerth PS.* Primary effects of LHRH antagonists on prostate cancer cell lines. *Eur J Cancer*, 1997; 33:1141-1147.
  0. *Schalcken JA, van Leenders G.* Cellular and molecular biology of the prostate. *Urology* 2003; 62(5 suppl 1): 11-20.
  1. *Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT.* Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* 1996; 28(4): 251-65.
  2. *Isaacs JT.* The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26(2): 263-73.
  3. *Magi-Galluzzi C, Loda M.* Molecular events in the early phases of prostate carcinogenesis. *Eur Urol* 1996; 30(2): 167-76.
  4. *Schalcken J.* Androgen receptor mediated growth of prostate cancer. *Eur Urol Sup* 4(2005) 4-11.
  5. *Farnsworth WA.* The normal prostate and its endocrine control. Some aspects of the etiology and biochemistry of prostatic cancer. Ed. K. Griffith, C.G. Peirpoint, Cardiff 1970; pp:3.
  6. *Montie JE and Pienta KJ:* A review of the role of androgenic hormones in the pathogenesis of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urology* 1994; 43:892-99.
  17. *Schalcken JA.* Apoptosis in the human prostate. *Drugs of today* 2001; 37(suppl D): 23-6.
  18. *Labrie F.* Intracrinology. *Mol. Cell Endocrinol.* 1991; 78:113-118.
  19. *Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ.* Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50:2275-82.
  20. *Iversen P, Rasmussen F, Christensen JJ.* Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 41-7.
  21. *Ernst DS, Hanson J, Venner PM.* Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. Uro-Oncology Group of Northern Alberta. *J Urol* 1991; 146(2): 372-6.
  22. *Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A.* Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163(3): 824-7.
  23. *Schatzl G, Madersbacher S, Haitel A et al.* Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(4): 1312-5.
  24. *Tombal B, Berges R.* How good do current LHRH Agonists control testosterone? *Eur Urol Suppl* 2005; 4:30-36.
  25. *Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiuti D et al.* Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021-4.
  26. *Oefelein MG, Cornum R.* Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726-9.
  27. *McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D et al.* Abarelix study group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix

- versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58(5): 756-61.
28. *Zlotta A, Debruyne FMJ*. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol suppl* 2005; 4:37-41.
29. *Mewling DW*. Assessment of hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 49:46-53.
30. *Abrahamsson PA, Falkmer S, Fait K, Grimelius L*. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. *Path Res Pract* 1989; 185:373-380.

*Ημερομηνία υποβολής: 25-10-2007*

*Ημερομηνία έγκρισης: 10-12-2007*

---

*Διεύθυνση Αλληλογραφίας:*

*Α Μπαντίς*

*Κ. Ξενοκράτη 8*

*ΑΓ. Βασίλειος, ΤΚ 68100*

*Αλεξανδρούπολη*