

Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego *Hormonal treatment of the prostate cancer patients*

Piotr Chłosta

FEBU, Oddział Urologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Streszczenie

Wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego zależy od jego stopnia zaawansowania oraz od wieku chorego. Leczenie radykalne (chirurgiczne, radioterapia – teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (zwłaszcza leczenie chirurgiczne) u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego (cT1-2 N0 M0), których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Zasadniczą metodą leczenia zachowawczego chorych na raka stercza jest leczenie hormonalne, polegające na wyeliminowaniu androgenów endogennych oraz zablokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność nowotwory gruczołu krokowego. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. Opracowanie zawiera zarys współczesnych poglądów na leczenie zachowawcze chorych dotkniętych rakiem stercza. *Geriatrics 2009; 3: 97-102.*

Słowa kluczowe: gruczoł krokowy, rak gruczołowy, leczenie hormonalne

Summary

In prostate carcinoma patients, the choice of the treatment method depends on the clinical stage of the tumor. Radical treatment is dedicated only in organ confined disease (cT1-2 N0 M0) and expected natural survival above 10 yrs. The background of medical treatment prostate cancer patients is hormonal treatment leading to androgens elimination and blocking androgens receptors located in cellular nuclei. The medical treatment is dedicated for non – radical options patients. The paper is the review of the modern opinion of hormonal treatment prostate cancer patients. *Geriatrics 2009; 3: 97-102.*

Keywords: prostate, adenocarcinoma, hormonal treatment

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (stercza) stanowią: rak gruczołowy (*adenocarcinoma*), rak przejściowokomórkowy (*carcinoma transitionale*, ang. *transitional cell carcinoma*; TCC) towarzyszący TCC pęcherza moczowego, rak drobnokomórkowy, rak z komórek neuroendokrynnych, mięsaki oraz chłoniaki. Gruczołowy rak stercza jest najczęstszym z nich. Rozpoznaje się go zwykle po 60. roku życia. W Polsce według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2000 roku raka stercza wykryto u 4598 chorych (wskaźnik struktury 8,1%, standaryzowany

współczynnik zachorowalności 18,7/100 000). W tym samym roku zarejestrowano 3147 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (wskaźnik struktury 6,62%, standaryzowany współczynnik umieralności 12,6/100 000). W 2004 roku zajął on drugie miejsce pod względem zachorowalności oraz trzecie miejsce pod względem umieralności z powodu nowotworów złośliwych - rozpoznano go u 6257 mężczyzn i zarejestrowano 3578 zgonów z jego powodu. Wykrywalność raka stercza wzrasta w ostatnich kilkunastu latach między innymi z powodu większej dostępności do badań diagnostycznych, a zwłaszcza oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate-speci-*

fic antigen; PSA) w surowicy. Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wynosiło 2,5%. Wzrost umieralności z powodu raka stercza jest wolniejszy. Czynnikiem ryzyka powstania raka stercza są: wiek mężczyzn (np. zachorowalność jest znacznie większa u mężczyzn powyżej 70. roku życia, niż u mężczyzn 50-letnich) oraz predyspozycja dziedziczna (ryzyko zachorowania mężczyzny, którego krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na ten nowotwór jest kilkukrotnie większe niż pozostałych). Częstość występowania raka stercza dziedzicznego w Polsce nie jest znana (w krajach Europy Zachodniej ocenia się ją na niespełna 10%). Dziedziczny nowotwór gruczołu krokowego rozpoznaje się, jeżeli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.

Leczenie

Wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego zależy od jego stopnia zaawansowania oraz od wieku chorego. Leczenie radykalne (chirurgiczne, radioterapia – teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (zwłaszcza leczenie chirurgiczne) u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego (cT1-2 N0 M0), których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Nie określa się jednoznacznie granicy wieku, powyżej której radykalne leczenie chirurgiczne nie ma zastosowania. Uwzględnić jednak należy, że wzrost ryzyka wystąpienia chorób współistniejących związany z wiekiem chorych powoduje, że u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat zmniejsza się rzeczywiste ryzyko zgonu z powodu raka stercza. Podobne kryteria, jednak mniej restrykcyjne względem wieku, stosuje się w odniesieniu do radioterapii radykalnej. Wybór metody radykalnego leczenia powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą leczenia zachowawczego chorych na raka stercza jest leczenie hormonalne, polegające na wyeliminowaniu androgenów endogennych oraz zablokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność nowotwory gruczołu krokowego. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. Przyczynia się ono do spowolnienia rozwoju choroby, nie jest jednak w stanie doprowadzić do wyleczenia chorego. Niektórych chorych można

początkowo objąć ścisłą obserwacją i zastosować leczenie hormonalne w razie stwierdzenia progresji raka. W czasie leczenia hormonalnego, po okresie wybitnej poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny). W leczeniu raka hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. W przypadku powikłań zaawansowanych postaci choroby (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) stosuje się leczenie objawowe.

W niektórych sytuacjach uzasadnione jest zaniechanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji mierzonej zwykle wzrostem stężenia PSA (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, badanie palcem przez odbytnicę nie rzadziej niż co 6 miesięcy). Ścisła obserwacja stanowi pierwszy etap leczenia odroczonego. Warunkiem podstawowym jest dostosowanie się chorego do wymogów obserwacji oraz zrozumienie przezeń istoty tego postępowania. Podejście takie można zastosować w następujących sytuacjach:

- cT1a Nx-0 M0, Gl. s. (punktacja stopnia złośliwości w skali Gleasona) < 7, spodziewane przeżycie naturalne > 10 lat (zalecane wykonywanie kontrolnych biopsji),
- cT1b-2b, Gl. s. < 7, brak objawów choroby, spodziewane przeżycie naturalne < 10 lat.

Zastosowanie ścisłej obserwacji można rozważyć również w następujących sytuacjach:

- cT1b-2b Nx-0 M0, Gl. s. ≤ 4, spodziewane przeżycie naturalne 10-15 lat,
- brak akceptacji działań niepożądanych aktywnego leczenia przez chorych,
- wysokie stężenie PSA (sugeruje brak możliwości wyleczenia chorego), brak dolegliwości
- cT3-4, Gl. s. < 7, krótkie spodziewane przeżycie chorego, brak dolegliwości
- cT1-4, M1, brak dolegliwości

Leczenie hormonalne

Polega na wyeliminowaniu wpływu męskich hormonów płciowych na komórki raka. Jego historia sięga pierwszej połowy XX wieku. Huggins i Hodges przedstawili w tym czasie wyniki badań świadczące, że wytrzebiecie chirurgiczne lub podanie estrogenu przyczynia się do zmniejszenia stężenia fosfatazy kwa-

szej w surowicy, jednego z dwóch dostępnych wówczas znaczników biologicznych raka gruczołu krokowego (drugim znacznikiem, wykorzystywanym w przypadku przerzutów do kości, była fosfataza zasadowa), a wstrzyknięcie androgeny powoduje wzrost stężenia tego enzymu u chorych na raka stercza z przerzutami. Badania Hugginsa i Hodgesa, które pierwszemu z nich przyniosły Nagrodę Nobla w 1966 roku, ugruntowały przeświadczenie o korzyściach płynących z leczenia hormonalnego chorych na PCa. Dzięki nim wielu uważa, że „testosteron jest paliwem dla raka”. Leczenie hormonalne chorych na zaawansowanego raka stercza przyczynia się wprawdzie do zmniejszenia masy guza pierwotnego i przerzutów nowotworu, ale ostatecznie nie jest w stanie doprowadzić do wyleczenia. Ma ono zatem charakter paliatywny. Wpływ androgenów na rozwój raka stercza budzi wiele kontrowersji. Zainteresowanie, które wzbudziła możliwość suplementacji testosteronu (TRT - *testosterone replacement therapy*) u mężczyzn, u których w wyniku starzenia dochodzi do zmniejszenia produkcji tego hormonu, ożywiła dyskusję na temat relacji między rozwojem PCa a środowiskiem hormonalnym mężczyzny. Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (*National Cancer Institute*) wstrzymał prowadzenie dużych prób mających na celu ocenę skuteczności TRT. Liczne przeprowadzone dotychczas badania nie potwierdziły istnienia niekorzystnej zależności dodatniej między TRT i rozwojem raka stercza. Zasadniczym czynnikiem ryzyka raka stercza jest wiek, o czym świadczy znacznie większa zapadalność na ten nowotwór mężczyzn w wieku >70 lat niż mężczyzn młodszych natomiast stężenie testosteronu (T) w surowicy mężczyzn w wieku >70 lat jest niższe niż stężenie T w surowicy mężczyzn młodszych. Dlaczego więc pojedyncze ogniska raka gruczołu krokowego występujące u młodych mężczyzn nie ulegają progresji u części z nich? . Jeśli niekorzystny wpływ T na rozwój raka gruczołu krokowego ujawnia się dopiero po upływie 30-40 lat, to nie należy obawiać się ewentualnych niekorzystnych następstw TRT w odniesieniu do karcynogenezy u mężczyzn w wieku starszym. Badania Hugginsa i Hodgesa wykazały, że podawanie T przyczynia się do progresji nowotworu . Stwierdzenie to oparto na obserwacji jedynie dwóch chorych, u których codzienne iniekcje T przyczyniły się do wzrostu stężenia fosfatazy kwaśnej, przy czym jeden z nich był poddany uprzednio orchidektomii, zaś u drugiego stężenie fosfatazy rosło podczas pierwszych 18 dni podawania T, ale później wykazywało znaczne

wahania, obserwowane u niego także zanim rozpoczęto iniekcje. Osiągnęło ono równie wysoki poziom po upływie 3 tygodni od zaprzestania leczenia. Na początku lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku opublikowano wyniki badania obejmującego największą liczbę chorych na PCa, którym podawano T. Codzienne wstrzykiwanie T zastosowano u 67 mężczyzn, u których stwierdzono przerzuty raka gruczołu krokowego do kości. Spośród 52 mężczyzn, u których oceniono wyniki tego postępowania, u 45 obserwowano niekorzystną odpowiedź w postaci narastania dolegliwości bólowych bądź zwiększenia stężenia fosfatazy kwaśnej. Niestety, jedynie czterech z nich nie poddano uprzednio leczeniu hormonalnemu, to znaczy nie wykonano orchidektomii bądź nie zastosowano leczenia estrogenem. U jednego spośród tych 4 mężczyzn podawanie testosteronu przyczyniło się do poprawy stanu zdrowia, u drugiego wywołało odpowiedź niekorzystną, zaś u pozostałych dwóch stwierdzono progresję PCa po upływie odpowiednio 56 i 310 dni od rozpoczęcia iniekcji. Inni autorzy zaobserwowali korzystną odpowiedź u chorych na zaawansowanego raka stercza, którym podawano T. Pearson opublikował wyniki obserwacji chorego, który zgłaszał silne bóle będące następstwem przerzutów nowotworu gruczołu krokowego do kości. Zauważył, że dolegliwości ustąpiły w wyniku codziennych iniekcji T. Wyniki innego badania wskazują, że większość spośród 20 chorych na zaawansowanego PCa nieleczonych dotychczas hormonalnie zgłasza poprawę samopoczucia i zmniejszenie nasilenia bólów w wyniku podawania T . Niestety, w wielu opracowaniach istnieją istotne błędy dotyczące m.in. braku w nich obiektywnej oceny progresji raka, na przykład na podstawie oznaczeń stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) w surowicy, bądź grup kontrolnych, które posłużyłyby do opracowania porównań. Niemniej, sugerują one istnienie odmiennej zależności między ryzykiem rozwoju nowotworu stercza a środowiskiem hormonalnym mężczyzny od relacji przyjętej obecnie. W ciągu ostatnich 25 lat nie przeprowadzono podobnych doświadczeń. Dotychczas nie opublikowano wyników badań, które dotyczyłyby TRT stosowanej u wielu mężczyzn obserwowanych przez odpowiednio długi czas. Jakkolwiek, dane dostępne obecnie wskazują, że nowotwór gruczołu krokowego wykrywa się u 1% mężczyzn poddanych suplementacji T . Odsetek ten jest porównywalny z odsetkiem mężczyzn, u których wykrywa się raka stercza w ramach badań przesiewowych, mających na celu wczesne wykrycie tego nowotworu. Wpływ T

i innych hormonów na rozwój raka gruczołu krokowego był przedmiotem wielu badań populacyjnych, obejmujących duże grupy mężczyzn. Żadne z nich nie wykazało niekorzystnego wpływu T na powstawanie raka stercza. Interesujące jest, że wyniki jednego z tych badań, w ramach którego objęto obserwacją najliczniejszą grupę mężczyzn, sugerowały korzystny z punktu widzenia leczniczego wpływ T na rozwój rak gruczołu krokowego. Relacje między środowiskiem hormonalnym a częstością występowania raka stercza były również przedmiotem badań, którymi objęto mężczyzn cechujących się niskim stężeniem T w surowicy, nieprzekraczającym 300 ng/ml (10,4 nmol/l) - warto przypomnieć, że prawidłowe stężenie T u mężczyzn w wieku 20-50 lat utrzymuje się praktycznie na stałym poziomie i wynosi 20,8 nmol/l (6,0 ng/ml), zaś średnie stężenie T u mężczyzn w wieku 50-60 lat oraz 60-70 lat wynosi odpowiednio 3,4 ng/ml (11,9 nmol/l) oraz 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l), przy czym rozrzut tych wielkości jest istotny i obserwuje się znamienne różnice indywidualne

Na postawie powyższego, należy dobitnie podkreślić, że powszechne przekonanie o niekorzystnej relacji pomiędzy środowiskiem hormonalnym mężczyzny a ryzykiem rozwoju nowotworu gruczołu krokowego nie znajduje obecnie wiarygodnego uzasadnienia. Obecnie brak jest dowodów, że TRT zwiększa ryzyko wystąpienia raka stercza dobrze i średnio zróżnicowanego (Gls. 2-6), jednak podczas jej stosowania zalecane jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy. Stosowanie TRT w przypadku raka ograniczonego do stercza nie przyspiesza rozwoju choroby. Nie udowodniono także wpływu TRT na zachorowalność na raka stercza źle zróżnicowanego. Nie udowodniono wpływu stężenia T w surowicy na przeżycie całkowite chorych na bezobjawowego raka stercza, jednak - tradycyjnie - stosowanie u nich suplementacji T jest przeciwwskazane. Bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania TRT stanowi rak stercza z przerzutami do kości, zwłaszcza u chorych, u których ryzyko złamania kości jest duże (podobnie jak stosowanie analogów LHRH bez wstępnego leczenia antyandrogenem). Poznanie rzeczywistego wpływu androgenów na procesy karcynogenezy wymaga niewątpliwie prowadzenia dalszych badań. Wykazano, iż niskie stężenie T w surowicy u chorych na raka stercza wiąże się z niższym stopniem zróżnicowania raka i wyższym stopniem zaawansowania, a także gorszym rokowaniem. Jest możliwe, że niedługo TRT prowadzona będzie w celu ograniczenia ryzyka

rozwoju raka gruczołu krokowego. Niemniej dane, którymi dysponujemy obecnie, nie pozwalają na ostateczne stwierdzenie, że stosowanie TRT u mężczyzn, u których ryzyko wystąpienia raka stercza jest duże - rak występuje lub występował u krewnych pierwszego stopnia, podwyższone stężenie PSA w surowicy - jest postępowaniem nie zwiększającym ryzyka powstania nowotworu. Do niedawna przyjmowano, że leczenie zachowawcze chorych na zaawansowanego raka stercza za pomocą agonistów LHRH (leuprolid, buserelina, goserelina, tryptorelina) jest równoznaczne z kastracją chirurgiczną pod względem osiągania niskiego stężenia T, oraz trwałego utrzymania niskiego stężenia T. Współczesne badania wykorzystujące pomiar stężenia testosteronu na podstawie technik chemiluminescencji wskazują na nowe wartości kastracyjnych stężeń testosteronu, rzędu 20ng/dL, zamiast konwencjonalnej 50ng/dL. Do chwili obecnej nie dysponujemy odpowiednimi danymi umożliwiającymi przeanalizowanie wpływu wartości T na skutki kliniczne leczenia zachowawczego chorych na raka stercza, ponieważ badania porównujące leczenie metodą agonistów LHRH i orchidektomii nie są wystarczające w tym względzie. Niemniej, panuje powszechna zgoda, że stężenia T osiągnięte i utrzymywane za pomocą leczenia agonistami LHRH powinny być równoznaczne z tymi, osiągniętymi za pomocą chirurgicznego usunięcia miąższu jąder. Opracowanie agonistów LHRH drugiej generacji, z założeniem lepszej supresji wytwarzania testosteronu, oraz celem zmniejszenia liczby przełomów hormonalnych i ostrych reakcji przewlekłych podczas podawania jest jednym z kryteriów poprawy jakości leczenia zachowawczego chorych na raka gruczołu krokowego. Nowatorskie preparaty depot LHRH wydają się wywoływać skutki równoważne z orchidektomią w zakresie supresji i utrzymania niskich stężeń testosteronu w surowicy. Wyniki badań klinicznych wskazują, że ograniczają one wytwarzanie T poniżej konwencjonalnych wartości kastracyjnych bez jednoczesnego nasilania działań ubocznych związanych z leczeniem LHRH.

Adres do korespondencji:

Piotr Chłosta, FEBU

Oddział Urologii

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

Tel.: (+48 22)627 39 86

E-mail:redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. *Cancer in Poland* 2000. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa: Centrum Onkologii; 2003: 81-7.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
3. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-92.
4. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299-311.
5. Barqawi AB, Crawford ED: Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer: a perspective view. *Int J Impot Res* 2005; 17: 462-3.
6. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz AA, Chłosta P. Badania przesiewowe mające na celu wczesne wykrycie raka stercza: uwarunkowania wynikające z epidemiologii i historii naturalnej. *Metody diagnostyczne. Urol Pol* 2004; 57: 12-22.
7. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD i wsp. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-43.
8. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. *Cancer Res* 1967; 27: 1925-30.
9. Fowler JE, Whitmore Jr WF: The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372-5.
10. Pearson OH. Discussion of Dr. Huggins' paper "control of cancers of man by endocrinological methods". *Cancer Res* 1957; 17: 473-9.
11. Prout GR, Brewer WR. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967; 20: 1871-8.
12. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz A, Chłosta P. Wyniki badań przesiewowych, mających na celu wczesne wykrycie raka stercza. *Urol Pol* 2004; 57: 45-51.
13. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol Rev* 2001; 23: 42-58.
14. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257-60.
15. Statin P, Lumme S, Tenkanen L i wsp. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418-24.
16. Chen C, Weiss NS, Stanczyk FZ i wsp. Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1410-6.
17. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N i wsp. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1262-9.
18. Morgentaler A, Bruning III CO, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; 276: 1904-6.
19. Orłowski W. Nauka o chorobach wewnętrznych. Tom 3. Warszawa: PZWL; 1988: 382.
20. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ i wsp. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-46.
21. Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *Eur Urol* 2006; 50: 935-9.
22. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002; 168: 1415-8.
23. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170: 2348-51.
24. Hoffman M, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824-7.
25. Massengill JC, Sun L, Moul JW i wsp. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 1670-5.
26. 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.
27. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46: 285-95.
28. Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 45-8.
29. Powell IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *J Urol* 2007; 177: 444-9.
30. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988; 7: 165-70.

31. Jordan WP, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70: 1411-3.
32. Tombal B, Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? *Eur Urol Suppl* 2005; 4: 30-6.
33. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207-13.
34. Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021-4.
35. Tombal B. Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? *Eur Urol Suppl* 2005; 4: 14-9.