

Hyperplasie bénigne et cancer de la prostate : hormones stéroïdiennes et facteurs de croissance

Le cancer de la prostate représente l'une des néoplasies les plus fréquentes chez l'homme. Bien que le diagnostic précoce de cette pathologie augmente le pronostic des patients traités en chirurgie ou par une hormonothérapie, il demeure qu'à plus ou moins longue échéance l'apparition de tumeurs hormono-indépendantes diminue sérieusement les chances de rémission. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le contrôle de la croissance des cellules de la prostate. Entre autres, les interactions paracrines entre différentes cellules prostatiques impliquent des hormones stéroïdiennes et des facteurs de croissance. Ces interactions influencent la croissance hormono-dépendante des cellules cancéreuses de la prostate et elles jouent probablement un rôle dans les mécanismes qui favorisent l'apparition de tumeurs hormono-indépendantes. L'élucidation de ces mécanismes et de leur rôle dans l'expression de certains oncogènes offre la possibilité de développer de nouvelles méthodes de diagnostic et de thérapie du cancer de la prostate.

**Simone Chevalier
Ginette McKercher
Alcide Chapdelaine**

ADRESSE

S. Chevalier : *professeur agrégé.*
G. McKercher : *agent de recherche.*
A. Chapdelaine : *professeur titulaire,* Université de Montréal et Centre de recherche, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec H1T 2M4, Canada.

Introduction

Les statistiques sur le cancer de la prostate sont alarmantes : en effet, dans plusieurs pays, dont le Canada, cette néoplasie arrive au deuxième rang. De plus, entre 1970 et 1992, l'incidence par 100 000 habitants est passée de 36 à 62 et le taux de mortalité, de 13 à 18. D'autre

part, 80 % des hommes peuvent, avec l'âge, développer une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ; plus de 30 % d'entre eux auront à subir des interventions chirurgicales. Quand le cancer arrive à un stade avancé, les traitements utilisés (comme l'hormonothérapie), efficaces pour soulager et prolonger la vie des patients, ne peuvent enrayer la maladie. En effet, on constate qu'après

une période plus ou moins longue, les tumeurs de la prostate deviennent résistantes à l'hormonothérapie et récidivent. Les traitements alors utilisés, comme la radiothérapie et la chimiothérapie, quoique très utiles, manquent de spécificité et se révèlent peu efficaces.

Les mécanismes de cette recrudescence sont encore mal connus : la prolifération de cellules épithéliales néoplasiques hormono-indépendantes serait à l'origine des récidives. Selon Davis et Eaton [1], la prostate est constituée de plusieurs types de cellules épithéliales : les cellules essentiellement dépendantes des androgènes, les cellules stimulables par les androgènes mais capables de survivre en leur absence, les cellules indirectement stimulées par les androgènes grâce à des facteurs de croissance paracriniens dont la production est androgène-dépendante et, finalement, les cellules androgène-indépendantes.

A l'instar d'autres pathologies néoplasiques, le diagnostic précoce avant l'apparition des métastases — grâce au dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) circulant, suivi d'une échographie et d'une biopsie glandulaire (si le taux de PSA est élevé), est un moyen d'améliorer le pronostic. Cependant, comme il nous est actuellement impossible d'évaluer l'importance du risque métastatique de ces lésions précoces, les patients subissent habituellement une prostatectomie radicale ; certains d'entre eux, porteurs d'une tumeur silencieuse, bénéficieraient peut-être d'un traitement moins radical. Notre objectif est d'analyser brièvement les facteurs hormonaux (thérapies endocriniennes) et non hormonaux (stroma, facteurs génétiques, apoptose, facteurs de croissance et oncogènes) en relation avec la croissance normale, l'hyperplasie et le cancer de la prostate. Ces données nous permettront de considérer, à la lumière de leurs rôles respectifs, de nouvelles avenues ou stratégies de diagnostic et des traitements que l'on espère plus efficaces.

Facteurs hormonaux

L'hormono-dépendance du cancer de la prostate est une notion largement acceptée qui remonte au début des

années quarante [2, 3]. Dès cette époque, on n'ignorait pas les effets bénéfiques d'une castration ou d'un traitement avec un estrogène synthétique, le diéthylstilbestrol. Ils se manifestaient par une diminution de la douleur et des symptômes d'obstruction urétrale, l'apparition plus tardive des métastases et une baisse de la phosphatase acide prostatique circulante, marqueur récemment remplacé par le PSA. Les effets secondaires étaient cependant nombreux : perte de la puissance sexuelle et de la libido en raison de la diminution des androgènes, ainsi que complications cardiaques dues aux effets estrogéniques du diéthylstilbestrol. Comme le taux de survie des patients ainsi traités ne s'était pas amélioré, ces traitements ont généralement été réservés à ceux qui présentaient des métastases. Plus récemment, l'utilisation d'agonistes du LH-RH (facteur de libération de l'hormone lutéinisante) a permis de supprimer indirectement la fonction testiculaire tout en évitant la castration chirurgicale et les effets secondaires dus aux estrogènes [4]. Toutefois, le taux de survie des patients traités avec des agonistes du LH-RH est semblable à celui des malades ayant subi une castration [5].

On vérifie actuellement l'effet de plusieurs inhibiteurs de la 5 α -réductase prostatique, seuls ou en combinaison avec des analogues du LH-RH. Cette enzyme transforme la testostérone en dihydrotestostérone, métabolite qui se lie avec la plus grande affinité aux récepteurs androgéniques de la prostate. Ces différents traitements ne tiennent cependant pas compte des androgènes surrenaliens dont le potentiel de stimulation sur les cellules néoplasiques peut s'avérer non négligeable. En effet, la surrenalectomie, combinée à l'orchidectomie, a des effets bénéfiques additionnels chez des patients atteints d'un cancer à un stade avancé [6]. L'équipe du docteur Labrie a bien démontré l'importance du rôle des surrenales. Elle utilise en effet depuis quelques années une combinaison d'analogues du LH-RH et d'antiandrogènes spécifiques [7]. Toutefois, même si le bien-être et la survie des patients sont améliorés [6, 8], les récidives existent toujours. Comme l'action des androgènes

nécessite qu'ils soient liés à des récepteurs spécifiques, leur contenu dans des biopsies prostatiques a servi d'indice de prévision de la réponse des patients à un traitement hormonal [9, 10]. Les résultats se sont avérés décevants : en effet, des études autoradiographiques avec le R-1881 ou methyltrienolone (androgène de synthèse) et immunohistochimiques avec des anticorps dirigés contre ces récepteurs n'ont montré aucune corrélation entre leur concentration prostatique, la réponse à une thérapie hormonale et l'intervalle de temps avant l'apparition des récidives [10]. De plus, les récepteurs androgéniques se retrouvent aussi bien dans les noyaux des cellules prostatiques des patients qui répondent aux thérapies endocriniennes que dans les noyaux des cellules des patients qui y sont insensibles [10]. Notons toutefois que les anticorps utilisés dans ces études ne permettent pas de distinguer si les récepteurs sont fonctionnels. Des mutations dans le domaine de liaison de l'hormone pourraient, en effet, donner naissance à des récepteurs toujours décelables par immunohistochimie mais incapables de lier les androgènes. L'utilisation d'anticorps dirigés contre différents épitopes du récepteur et de sondes génétiques, vraisemblablement disponibles très prochainement grâce au clonage du gène de ces récepteurs, permettra de vérifier si on peut relier certaines anomalies moléculaires de ces protéines réceptrices à l'hormono-indépendance ou à la transition de l'hormono-dépendance vers l'hormono-indépendance.

Facteurs non hormonaux

— Rôle du stroma

Les études de Shannon et Cunha [11] ont montré que dans le tissu prostatique fœtal de souris, les cellules épithéliales dépourvues de récepteurs androgéniques proliféraient sous l'action des androgènes ; ces auteurs ont avancé l'hypothèse que le stroma embryonnaire contenait un facteur de croissance dont la production était régulée par les androgènes. Ainsi, un réveil du stroma « embryonnaire » pourrait jouer un rôle dans le développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, pathologie où la pro-

1. Davies P, Eaton CL. Regulation of prostate growth. *J Endocrinol* 1991 ; 131 : 5-17.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate 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. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941 ; 43 : 209-17.
4. Faure N, Labrie F, Lemay A *et al.* Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal administration of a potent LHRH agonist in adult men. *Fertil Steril* 1982 ; 37 : 416-24.
5. Parmar H, Phillips, RH, Lightman SL *et al.* Randomised controlled study of orchidectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 1985 ; 2 : 1201-5.
6. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. *et al.* Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchidectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem* 1985 ; 23 : 833-41.
7. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. *et al.* New approach in the treatment of prostate cancer, complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 1983 ; 4 : 579-94.
8. Crawford ED, Eisenberger MA, McLead DG *et al.* A controlled trial of Leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 419-24.
9. Trachtenberg J, Walsh PC. Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 1982 ; 127 : 466-71.
10. Sadi MV, Barrack ER. Androgen receptors and growth fraction in metastatic prostate cancer as predictors of time to tumour progression after hormonal therapy. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 195-215.
11. Shannon JM, Cunha GR. Autoradiographic localization of androgen binding in the developing mouse prostate. *Prostate* 1983 ; 4 : 367-73.
12. Cunha GR, Hayashi N, Wong YC. Regulation of differentiation and growth of normal adult and neoplastic epithelia by inductive mesenchyme. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 73-90.
13. Chung LWK, Gleave ME, Hsieh J-T *et al.* Reciprocal mesenchymal-epithelial interaction affecting prostate tumour growth and hormonal responsiveness. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 91-121.
14. Chang SM, Chung LWK. Interaction between prostatic fibroblast and epithelial cells in culture : Role of androgen. *Endocrinology* 1989 ; 125 : 2719-27.
15. Isaacs WB, Carter BS. Genetic changes associated with prostate cancer in humans. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 15-24.
16. Peehl DM. Searching for suppressor genes in prostate cancer. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 25-34.
17. Kyprianou N, Martikainen P, Davis L, English HF, Isaacs JT. Programmed cell death as a new target for prostatic cancer therapy. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 265-77.
18. Story MT. Polypeptide modulators of prostatic growth and development. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 123-46.
19. Thompson TC. Growth factors and oncogenes in prostate cancer. *Cancer Cells* 1990 ; 2 : 345-54.
20. Chevalier S, Bleau G, Roberts KD, Chapdelaine A. Nonsteroidal serum factors involved in the regulation of the proliferation of canine prostatic epithelial cells in culture. *Prostate* 1984 ; 5 : 503-12.
21. McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effect of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen on normal prostate epithelial cells in serum-free, primary cell culture. *Canc Res* 1984 ; 44 : 1998-2010.
22. Chevalier S, McKercher G, Chapdelaine A. Serum and prostatic growth promoting factors for steroid independent epithelial cells of adult dog prostate. *Prostate* 1991 ; 19 : 207-20.
23. Martin JL et Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein from human plasma : purification and characterization. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 8754-60.
24. McKercher G, Chevalier S, Chapdelaine A. Caractérisation de facteurs de croissance prostatiques dans le sérum de chien. *médecine/science* 1988 ; suppl n° 1, p 22A.
25. McKeehan WL. Growth factor receptors and prostate cell growth. *Canc Surv* 1991 ; 11 : 165-75.
26. Durocher Y, Chapdelaine A, Chevalier S. Tyrosine protein kinase activity of human hyperplastic prostate and carcinoma cell lines PC3 and DU145. *Canc Res* 1989 ; 49 : 4818-23.
27. Bourassa C, Nguyen L, Roberts KD, Chevalier S. Characterization of protein-tyrosine kinase activity in the canine prostate. *Biochem Cell Biol* 1991 ; 69 : 146-53.

portion de tissu fibro-musculaire est importante.

Des modèles de recombinaison tissulaire et cellules-cellules ont permis d'étudier l'effet indirect des androgènes sur l'épithélium via le mésenchyme [12, 13]. Les androgènes ajoutés à des co-cultures de cellules épithéliales et de fibroblastes de rat exercent un effet mitogénique sur les cellules épithéliales [14] ; la croissance de ces cellules épithéliales est aussi stimulée par l'addition d'un milieu conditionné provenant de fibroblastes prostatiques. Cependant, l'ajout d'androgènes à des cultures de cellules épithéliales n'a aucun effet sur leur croissance [14]. L'impact physiologique de la présence potentielle de facteur(s) de croissance paracrine(s) hormono-dépendant(s) provenant du stroma et contrôlant la croissance des cellules épithéliales n'est toutefois pas clarifiée pour la prostate humaine : en effet, les cultures d'organes réalisées avec de tels tissus n'ont toujours pas permis de démontrer un effet inducteur du stroma adulte, contrôlé par les androgènes, sur l'épithélium.

— Facteurs génétiques

Quelques résultats préliminaires laissent soupçonner que certains facteurs génétiques pourraient aussi être associés à la genèse du cancer prostatique. Isaacs et Carter [15] ont montré que 61 % des tissus prostatiques étudiés avaient perdu un allèle de chromosome, le plus souvent celui des chromosomes 10q ou 16q. On avait déjà constaté la perte d'un allèle du chromosome 16q dans deux autres types de tumeurs : les carcinomes mammaire et hépatocellulaire. Or, le gène codant pour la cadhérine-E, protéine d'adhésion des cellules épithéliales qui peut agir comme modulateur du potentiel invasif des carcinomes, est localisé sur le chromosome 16q. Le rôle possible de gènes suppresseurs ou anti-oncogènes, par exemple les gènes de p53, de DCC dans le cancer colo-rectal et de RB dans le rétinoblastome, est aussi étudié au niveau prostatique. Ces travaux, si stimulants et si prometteurs soient-ils, ne permettent pas encore d'associer le cancer de la prostate à un changement génétique précis et d'utiliser un tel critère comme outil de pronostic [16].

— Apoptose

L'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules prostatiques mérite aussi d'être soulignée car, tout comme la prolifération, elle peut modifier la masse globale du tissu. En ce sens, l'ablation des testicules chez le rat déclenche l'apoptose des cellules de l'épithélium prostatique différencié. Ce processus actif, relié à l'expression de gènes spécifiques, tels les gènes de TGF (transforming growth factor)- β 1 et de la protéine TRPM-2 (testosterone repressed prostatic message-2) [17], peut aussi être induit par l'inoculation des cellules prostatiques humaines cancéreuses PC-82 hormono-dépendantes à des souris nues castrées. La mort cellulaire programmée serait consécutive à une augmentation intracellulaire de calcium libre, une fragmentation de l'ADN par une endonucléase Ca^{++} , Mg^{++} -dépendante et le développement de granules d'apoptose. L'utilisation d'agents qui interfèrent avec le métabolisme des acides nucléiques peut aussi induire l'apoptose des cellules prostatiques androgéno-indépendantes, comme celles de la lignée Dunning AT-3 [17]. Ces observations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle l'apoptose des cellules hormono-indépendantes serait un moyen d'éliminer les cellules résistantes aux thérapies endocriniennes.

— Facteurs de croissance et oncogènes

La famille des facteurs de croissance, essentiels au développement normal des tissus, s'accroît constamment. En marge de leur rôle physiologique normal, ces facteurs, lorsqu'ils sont surexprimés ou produits sous des formes altérées [18], risquent de provoquer une hyperplasie ou une transformation maligne des cellules. D'intenses recherches ont donc été entreprises dans le but d'identifier les facteurs de croissance présents dans la prostate normale, hyperplasique ou néoplasique chez l'humain, le chien et le rat. On y a retrouvé plusieurs produits de la famille des HBGF (heparin-binding growth factors) : le bFGF (basic fibroblast growth factor), le aFGF (acidic fibroblast growth factor) et le KGF (keratinocyte growth

factor), ainsi que les TGF- β 1 et β 2, l'EGF (epidermal growth factor) et le TGF- α , le NGF (nerve growth factor) et le PDGF (platelet derived growth factor) [18].

L'étude récente de l'expression de certains de ces facteurs de croissance dans la prostate humaine indique qu'ils pourraient jouer un rôle dans les pathologies prostatiques [19] : en effet, on a relevé des niveaux élevés des mRNA de bFGF, de TGF- β 1 et TGF- β 2 dans l'HBP, et de l'EGF dans la prostate humaine cancéreuse [19].

Mis à part quelques rares travaux réalisés avec des cellules normales [20, 21], dans la plupart des cas, on a démontré l'effet mitogénique des facteurs de croissance d'origine prostatique à l'aide de bioessais dont les cellules-cibles sont des fibroblastes, des ostéoblastes, des cellules endothéliales du cordon, des cellules épithéliales rénales ou des cellules des lignées prostatiques néoplasiques humaines PC-3 et LNCaP. Comme la prolifération des cellules épithéliales dans une glande à maturité joue un rôle dans la pathogénie de l'HBP et du cancer, nous avons développé un système de culture primaire de cellules isolées de prostates normales et hyperplasiques pour en étudier, chez le chien et l'humain, les mécanismes de prolifération. Nos résultats ont montré que chez ces deux espèces, les cellules épithéliales sont insensibles aux androgènes [20]. Par contre, leur prolifération est stimulée par des facteurs de croissance présents dans le sang et le tissu prostatique [22]. Chez le chien, ces facteurs de croissance sont différents des facteurs de croissance connus et sont inactifs sur les fibroblastes dérivés du même tissu [22], impliquant une spécificité d'action des facteurs isolés. Le passage sur tamis moléculaire d'un sérum de chien ou d'un cytosol de prostate révèle la présence de deux zones d'activité mitogénique de masses moléculaires respectives de 150 kDa et de 1,5 kDa [22]. Plusieurs données expérimentales suggèrent une forte association entre ces composés et permettent de soupçonner, tout comme pour les IGF [23], l'existence d'une ou de plusieurs protéines liantes [24].

Les facteurs de croissance agissent

par le biais de récepteurs membranaires spécifiques couplés à des protéine-tyrosine-kinases (PTK) intrinsèques ou associées aux récepteurs. L'activation de ces enzymes est un processus spécifique et essentiel à la prolifération cellulaire contrôlée par les facteurs de croissance. Elle se traduit par des modifications de la phosphorylation des résidus tyrosyles de ces PTK (auto-phosphorylation) et des résidus d'autres protéines cellulaires qui sont leurs substrats.

Plusieurs études de liaison ont permis de démontrer la présence de récepteurs de facteurs de croissance dans la prostate, comme ceux de l'insuline, l'IGF-I et l'IGF-II, ceux de la famille de l'EGF (EGF et TGF α), de TGF- β (TGF- β 1 et TGF- β 2) et des HBGF (aFGF et bFGF) [25] ; les travaux portant sur les activités PTK intrinsèques ou associées à de tels récepteurs sont toutefois demeurés rarissimes. L'importance de démontrer que ces récepteurs sont aussi des PTK actives, et le fait que de nombreuses PTK sont les produits d'oncogènes cellulaires et viraux aux propriétés transformantes, nous ont incités à caractériser ces enzymes des prostates canine et humaine [26-29] : ces PTK diffèrent de celles associées aux récepteurs des facteurs de croissance connus, incluant ceux de l'EGF et de l'insuline ; les formes natives exprimées dans la prostate humaine hyperplasique sont de 210 kDa (particulaire) et de 50 kDa (soluble) [26] alors que celles exprimées dans les cellules prostatiques canines quiescentes [27] et les cellules en division [28] ont des tailles respectives de 44 et 300 kDa. Chez le chien, l'activité PTK est plus élevée dans les cellules épithéliales basales prostatiques, cellules capables de synthétiser de l'ADN et de se diviser [27-29], que dans les cellules sécrétrices différenciées.

Les travaux sur l'expression des oncogènes et leur rôle dans le cancer de la prostate sont encore à l'état embryonnaire. Les oncogènes *myc* et *ras* semblent augmentés chez certains patients [19]. L'utilisation du modèle MPR (mouse prostate reconstitution), modèle permettant d'introduire des gènes spécifiques dans des cellules du sinus uro-génital montre que l'oncogène *ras* induit une hyperplasie épi-

théliale et une dysplasie du mésenchyme alors que l'oncogène myc provoque des changements hyperplasiques sur l'épithélium seulement ; la combinaison des deux oncogènes active la formation de carcinomes malins [19].

Il est donc de plus en plus évident que non seulement les hormones sexuelles, mais aussi certains facteurs de croissance, leurs récepteurs et des oncogènes ont un rôle à jouer dans le développement des pathologies prostatiques. Leurs importances relatives et leurs interrelations restent toutefois à préciser.

Conclusion

Les travaux des dernières années sur

les relations entre le stroma et l'épithélium prostatiques, sur l'identification des facteurs de croissance et de leurs récepteurs, et sur l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs ont ouvert la voie à de nouvelles hypothèses et à de nouveaux mécanismes pour expliquer la croissance des cellules prostatiques normales et anormales. Même si les liens entre ces divers mécanismes ne sont pas précisés, il est évident que la poursuite de telles études, ajoutées à celles sur la génétique moléculaire des récepteurs androgéniques et des enzymes du métabolisme des androgènes permettra le développement de nouveaux outils de diagnostic et de thérapies plus spécifiques et, par

conséquent, plus efficaces contre les pathologies de la prostate. A ce titre, mentionnons le développement possible de marqueurs spécifiques de la division cellulaire (PTK et récepteurs des facteurs de croissance) et de sondes moléculaires pour détecter les oncogènes comme outils diagnostiques. D'autre part, l'utilisation d'antagonistes spécifiques de facteurs de croissance et/ou d'agonistes puissants des facteurs inhibiteurs comme le TGF- β , ou le contrôle de ces facteurs-récepteurs et oncogènes par une thérapie génique constitueraient des moyens thérapeutiques plus spécifiques et virtuellement plus efficaces ■

RÉFÉRENCES

28. Bourassa C, Nguyen LT, Durocher Y, Roberts KD, Chevalier S. Prostatic epithelial cells in culture : phosphorylation of protein tyrosyl residues and tyrosine protein kinase activity. *J Cell Biochem* 1991 ; 46 : 291-301.

29. Tessier, S, Chapdelaine A, Chevalier S. Alkali-resistant protein phosphorylation and tyrosine kinase activity of epithelial cell types from normal and metaplastic canine prostates. *Mol Cell Endocrinol* 1989 ; 66 : 59-70.

TIRÉS A PART

S. Chevalier.

Summary

Benign Hyperplasia and Cancer of the Prostate : Steroidal Hormones and Growth Factors

Statistics concerning the incidence of benign prostatic hyperplasia and cancer in industrialized countries are alarming : between 50 and 80 years of age, 50 % to 90 % of men develop an hyperplastic prostate and 30 % of them will have to undergo surgery ; moreover, one man out of eleven suffers from prostate cancer and the chances of cure, even with the most advanced endocrine therapies, are limited. This is mainly due to the fact that the relapse of most tumors is caused by androgen-independent cell proliferation. In the present review, we will consider androgen-dependent and -independent prostatic epithelial cells, with respect to the actual therapies used for prostate cancer and regarding the fundamental questions now being addressed in the field of prostate physiopathology. The beneficial effects of castration and of estrogen administration observed in the forties were the basis of the endocrine therapies in current use. Chemical castration with LH-RH analogs is gradually replacing surgical castration while anti-androgens and inhibitors of 5 α -reductase are administered to prevent, respectively, the binding of

hormones, including adrenal androgens, to their specific receptors and the formation of the active metabolite, dihydrotestosterone. Up to now, investigators have failed to correlate androgen receptors with the response of patients to endocrine therapies. Further studies at the molecular level are required to understand the mechanisms underlying hormone dependency or independency. The major problem of tumor relapse after endocrine therapies remains unsolved and limits the clinicians to non-specific treatments such as radio- and chemotherapies. It has led to a whole new field of fundamental research related to prostate growth, namely on the role of prostatic stroma, genetic rearrangement, rate of cell death and, particularly, on the role of known growth factors and/or of novel prostatic factors as well as their receptors and related protein-tyrosine-kinases and oncogenes. These avenues appear very promising. There is more and more indications that these research efforts will lead to the development of new diagnostic methods and of specific therapies in the near future.