

Ο ρόλος των ανδρογόνων στην κλινική συμπεριφορά του προστατικού καρκίνου και στον έλεγχο της ορμονικής του θεραπείας

Π. Γ. ΣΟΥΝΤΟΥΛΙΔΗΣ, Α. ΜΠΑΝΤΗΣ, Χ. ΤΣΩΛΟΣ
Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Μελετώντας τα επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου του προστάτη, παρατηρούμε ότι η νόσος είναι συχνότερη στους Αφροαμερικανούς των ΗΠΑ και στους κατοίκους της νησιών της Καραϊβικής. Η επίπτωση της νόσου, που υπολογίζεται στα επίπεδα των 113,6 περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού, καθιστά τον καρκίνο του προστάτη τη νεοπλασία με τη μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες¹. Ευρήματα αυτοψίας ατόμων που έχασαν τη ζωή τους από τραυματισμό αναδεικνύουν την πραγματικότητα σχετικά με τη φυσική ιστορία της νόσου: στο 30-60 % των ατόμων αυτών βρέθηκε λανθάνων καρκίνος του προστάτη².

Ιστορική αναδρομή

Είναι γνωστή, ήδη από την εποχή του Hunter, η λειτουργική αλληλεπίδραση μεταξύ όρχεων και ωοθηκών στον προστάτη και στους μαστούς αντίστοιχα³. Ο Hunter οδηγήθηκε σ' αυτή τη διαπίστωση όταν, αφαιρώντας τους όρχεις σκύλου, διαπίστωσε την άμεση συρρίκνωση του προστάτη αδένου. Βασίζόμενοι στα συμπεράσματα του Hunter, οι ουρολόγοι του περασμένου αιώνα (έως το 1895) αντιμετώπιζαν τους ασθενείς που παρουσίαζαν επίθεση των ούρων με ευνουχισμό⁴. Μόλις το 1927 έγινε η πρώτη αναφορά στη σχέση μεταξύ της υπόφυσης, των όρχεων, των επινεφριδίων και του προστάτη αδένου⁵.

Το 1941 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 αποδεδειγμένη μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου του προστάτη σε άνδρες που κάνουν χρήση αναβολικών ουσιών⁶. Στην ανακάλυψη των Huggins και Hodges 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 έχουμε μάθει μετά από τόσα χρόνια ορμονικών χειρισμών στο καρκινικό προστατικό κύτταρο; Η μοριακή βιολογία έδωσε πρόσφατα τις δικές της απαντήσεις στην ερμηνεία του καρκίνου του προστάτη. Στο παρελθόν, η δυνατότητα ελέγχου της νόσου ήταν πραγματικά περιορισμένη και βασιζόταν αποκλειστικά στη μέτρηση των επιπέδων των ορμονών στον ορό. Ο έλεγχος αυτός ήταν τελείως υποθετικός, εφόσον δεν αντικατόπτριζε την εξέλιξη της νόσου σε κυτταρικό επίπεδο.

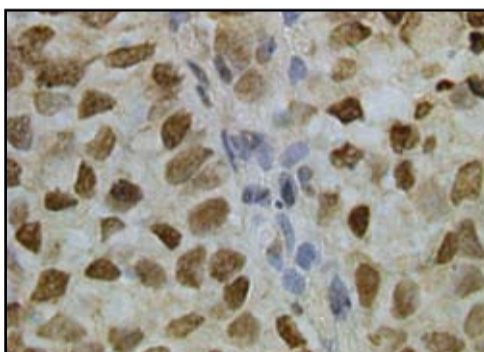
Σήμερα είναι γνωστό ότι η κυκλοφορούσα στο αίμα τεστοστερόνη ανιχνεύεται δεσμευμένη με την HBG (Hormone Binding Globulin) ή με τα λευκώματα, σε ποσοστό 97%, ενώ μόλις το 3% ανιχνεύεται ως ελεύθερη τεστοστερόνη. Το ελεύθερο κλάσμα της τεστοστερόνης είναι αυτό που έχει τη δυνατότητα να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του προστατικού κυττάρου. Η συμμετοχή των επινεφριδίων στην παραγωγή τεστοστερόνης, υπό ορισμένες συνθήκες, έχει υπολογιστεί ότι αναλογεί έως και 10% της συνολικής παραγωγής ανδρογόνων⁷⁻⁸.

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 πρώι-

μης υποτροπής του καρκίνου μετά από ριζική θεραπεία⁹⁻¹⁰. Μάλιστα σε πιο πρόσφατες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με περισσότερο επιθετικό φαινότυπο προστατικού καρκίνου.

Στη μελέτη των Hoffman και συν. ανιχνεύθηκε η συσχέτιση μεταξύ ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης ορού και των κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του προστάτη. Ως χαμηλή ελεύθερη τεστοστερόνη ορίστηκε αντίστοιχα το επίπεδο των 1,5ng/dl και για την ολική ορίστηκε αντίστοιχα το 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%, $p=0,025$)¹¹.

Σε πιο πρόσφατη μελέτη, του 2003, από τους Schatzl και συν., 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 $6,0 \pm 1,2$ ($p=0,01$)¹². Τα παραπάνω δεδομένα αναδεικνύουν έναν νέο ρόλο των ανδρογόνων ως προγνωστικών παραγόντων κινδύνου για περισσότερο επιθετικές μορφές καρκίνου του προστάτη.

Ανδρογόνα και ανδρογονικός αποκλεισμός στον καρκίνο του προστάτη

Από την εποχή του Charles Huggins είναι, λοιπόν, γνωστή η εξάρτηση των προστατικών καρκινικών 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 τελευταία 40 περίπου χρόνια. Η στέρηση των ανδρογόνων με χειρουργικό ευνουχισμό (αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή) αποτέλεσε για πολλά χρόνια τη gold standard μέθοδο αντιμετώπισης του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.

Ο χαρακτηρισμός της δομής της LHRH από τον Andrew Schally το 1971 έδωσε τη δυνατότητα κατασκευής συνθετικών πεπτιδίων με δράση αγωνιστών της LHRH στο εργαστήριο, προσφέροντας έτσι μια επιλογή καταστολής της τεστοστερόνης, εναλλακτική της ορχεκτομής, τον αποκαλούμενο φαρμακευτικό ευνουχισμό. Ο χειρουργικός ευνουχισμός, λόγω των ψυχολογικών επιπτώσεων που έχει και της μη αναστρεψιμότητάς του, έχει πλέον αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από τα LHRH-ανάλογα. Η χορήγηση οιστρογόνων που είχε προταθεί ως εναλλακτική λύση του χειρουργικού ευνουχισμού έχει εγκαταλειφθεί, λόγω των πηλοπνευμονικών και σοβαρών παρενεργειών τους, όπως πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα κλινικά ερωτήματα στα οποία καθορίζονται 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 όλη τη χρονική διάρκεια της θεραπείας. Τα κατώτερα όρια της τιμής της τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό δεν κατέστη ποτέ δυνατόν να οριοθετηθούν επακριβώς. Ακόμη δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να υποστηρίξουν την ακριβή συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τεστοστερόνης και κλινικής εξέλιξης της νόσου. Βασίζόμενοι στην ευαισθησία των παλαιών αντιδραστηρίων μέτρησης τεστοστερόνης, οι περισσότεροι συγγραφείς έθεσαν το όριο των 50ng/dl ως ισοδύναμο του χειρουργικού ευνουχισμού. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες όπου η μέτρηση της τεστοστερόνης σε ασθενείς μετά από ορχεκτομή έγινε με τη μέθοδο του χημιοφθορισμού, ανέδειξαν ως μέση τιμή τεστοστερόνης ευνουχισμού τα 20ng/dl¹⁴.

Από τη στιγμή λοιπόν που τα LHRH-ανάλογα θεωρούνται θεραπευτική επιλογή ¹ γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, θα πρέπει να επιτυγχάνουν επίπεδα τεστοστερόνης σχετικά ισοδύναμα με εκείνα που παρατηρούνται μετά από χειρουργικό ευνουχισμό. Φαίνεται λοιπόν θεωρητικά πιθανό ότι ένα ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίζονται με LHRH-αγωνιστές 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 50ng/dl επιβεβαιώνοντας την υποψία της ανεπαρκούς ανδρογονικής καταστολής¹⁵. 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 στο 13-34%, φαίνεται να μην επιτυγχάνει ποτέ τέτοιες τιμές τεστοστερόνης¹⁶. Τα δεδομένα αυτά επιβάλλουν την επανα-οριοθέτηση των επιθυμητών τιμών τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό σε επίπεδα κατώτερα από 20ng/dl. Η χρησιμότητα της παρατήρησης είναι προφανής: η ανεπαρκής καταστολή

των ανδρογόνων θα οδηγήσει σε μη καλό έλεγχο της νόσου και σε πρωιμότερη εμφάνιση ορμονοάντοχου καρκίνου. Από πρακτικής άποψης δεν είναι πάντοτε εύκολο να οριοθετηθεί η τιμή της τεστοστερόνης πάνω από την οποία μπορεί κανείς να μιλήσει για αποτυχία της θεραπείας και αυτό συμβαίνει γιατί θα πρέπει κανείς να λάβει υπόψη τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων αντιδραστηρίων μέτρησης τεστοστερόνης. Σύμφωνα ωστόσο με τη θεωρία «όσο χαμηλότερα, τόσο το καλύτερο» σε ό,τι αφορά την τεστοστερόνη, οι ειδικοί συμφωνούν πως μια αύξηση της τεστοστερόνης σε ποσοστό πάνω από 10% από τις επιτευχθείσες τιμές «ευνουχισμού» θα πρέπει να θεωρείται κλινικά σημαντική¹⁷.

Γενικά, τα κυκλοφορούντα LHRH-ανάλογα μπορούν να θεωρηθούν αποδεκτή μέθοδος ανδρογονικής καταστολής, με την προϋπόθεση ότι η εφαρμογή τους συνοδεύεται από προσεκτική, τακτική παρακολούθηση των επιπέδων των ανδρογόνων καθώς και των παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσει η μακροχρόνια ανδρογονική καταστολή (αναιμία, οστεοπόρωση, καταβολή)

Συμπεράσματα

Τα ανδρογόνα διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο τόσο στην ανάπτυξη, όσο και στην κλινική συμπεριφορά του προστατικού καρκίνου και μπορούν υπό προϋποθέσεις να αποτελέσουν δείκτες βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου

του προστάτη. Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη, μπορεί να συμπεραίνει κανείς την αυξανόμενη σημασία που αποδίδεται στη μέτρηση της τεστοστερόνης σε ασθενείς υπό φαρμακευτικό ανδρογονικό αποκλεισμό.

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.

Βιβλιογραφία

1. Micheli A, Mugno E, Krogh V et al; EUROPREVAL 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. In: The complete works of John Hunter. Palmer JF (ed). Philadelphia, Haswell, Barrington, and Haswell, Vol. 4, 1841; pp.68.
4. White W. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann Surg* 1895; 22:1-7.
5. Huggins C, Clark PJ. Quantative 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.
6. 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.

7. Boyle P. The epidemiology of prostate cancer. In: the medical management of prostate cancer. Denis L (ed). 1991; pp.3-15.
8. Coffey DS. The endocrine control of normal and abnormal growth of the prostate. *Urologic Endocrinology*, WB Saunders Publ, 1986, pp.170-193.
9. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157:41-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Tombal B, Berges R. How good do current LHRH Agonists control testosterone? *Eur Urol* 2005; 4(Suppl):30-36.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Ziotta A, Debruyne FMJ. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 4(Suppl):37-41.