

Τεστοστερόνη και καρκίνος του προστάτη

Μύθος ή πραγματικότητα;

Χ. ΚΑΛΑΪΤΖΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης Ουρολογική κλινική

Μέχρι σήμερα γνωρίζαμε ότι τεστοστερόνη και καρκίνος του προστάτη είναι συνυφασμένες έννοιες. Ανδρογονική στέρηση με τη μορφή του χειρουργικού ευνουχισμού ή της χορήγησης ενός LH-RH-αναλόγου φαρμάκου και ο ανδρογονικός αποκλεισμός αποτελούν την κύρια μορφή θεραπείας στο μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και οδηγούν αποδεδειγμένα σε υποστρόφη της νόσου, τουλάχιστον για ένα χρονικό διάστημα.

Ο Huggins έδειξε πρώτος το 1941, ότι μια μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στο αίμα με τη μέθοδο του χειρουργικού ευνουχισμού ή της χορήγησης οιστρογόνων προκαλεί μια υποστρόφη του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη, ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης ευνοεί ξανά την ανάπτυξη του¹. Για τις μελέτες του αυτές βραβεύτηκε ο Huggins το 1966 με το Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας

Ορισμένα δεδομένα όμως δεν μπορούν να εξηγηθούν επαρκώς με την άνω θεωρία:

Γιατί, ενώ με το γήρας μειώνονται τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο αίμα, αυξάνει η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη;

Γιατί 18 μέχρι τώρα δημοσιευμένες προοπτικές μακράς διάρκειας μελέτες με 3886 ασθενείς και 6438 υγιείς εθελοντές και ένα χρόνο παρακολούθησης μέχρι και 36 μήνες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν, ότι η υποκατάσταση τεστοστερόνης οδηγεί σε αυξανόμενη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη ή σε σημαντική πρόοδο της νόσου²;

Γιατί από την άλλη μεριά όμως επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι σε ευνουχισμένους άνδρες με καρκίνο του προστάτη η χορήγηση τεστοστερόνης οδηγεί ξανά σε πρόοδο της νόσου³;

Σε μη ευνουχισμένους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη η επιπλέον χορήγηση τεστοστερόνης δεν έχει κάποια επιπλέον επίδραση στην πρόοδο της νόσου.

Η σύγχυση είναι πλήρης. Η φαινομενική αντίφαση μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον προς το παρόν, με τη «θεωρία ή το μοντέλο του κορεσμού»:

Για την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη είναι αναγκαία μια ελάχιστη τιμή επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα. Κάτω από αυτήν την τιμή ο καρκίνος του προστάτη παρουσιάζει εξάρτηση από την τεστοστερόνη, πάνω από αυτήν όχι⁴.

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στους υγιείς άνδρες εξαρτώνται από την ηλικία και παρουσιάζουν ατομικές διακυμάνσεις. Μεταξύ του 20^{ου} και του 50^{ου} έτους της ηλικίας είναι υψηλά, μετά αρχί-

ζουν και μειώνονται. Υπολογίζεται ότι τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώνονται κατά 1,2% κατ' έτος από το 40^ο έτος της ηλικίας και μετά, της σφαιρίνης που δεσμεύει την σεξουαλική ορμόνη (SHBG) κατά 1,2% και της ολικής τεστοστερόνης κατά 0,4%. Μέχρι το 70^ο έτος της ηλικίας η τιμή της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα μειώνεται τελικά κατά 30%. Τα επίπεδα της LH και FSH παραμένουν κατά τη διεργασία της γήρανης φυσιολογικά. Στη μελέτη του Morgenthaler σε υγιείς άνδρες και σε άνδρες με αποδεδειγμένα αυξημένο ρίσκο η υποκατάσταση τεστοστερόνης δεν οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των καρκίνων του προστάτη. Σε αυτήν την μελέτη μακράς διάρκειας δεν υπήρχε επίσης καμία σχέση μεταξύ κινδύνου για ανάπτυξη ενός καρκίνου του προστάτη και επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα⁴. Επίκαιρες μελέτες υποδηλώνουν αντιθέτως μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και μιας αυξημένης επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη⁵. Στη μελέτη αυτή οι συγγραφείς μπόρεσαν να καταδείξουν μια αυξημένη επίπτωση καρκίνου του προστάτη σε υπογοναδικούς άνδρες με τιμές PSA <4ng/ml. Ο Hoffman et al⁶ έδειξαν, ότι άνδρες με επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα ≤ 300 ng/ml έχουν μια κατά 47% αυξημένη πιθανότητα να έχουν καρκίνο του προστάτη έναντι 28% των ανδρών με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης. Ο Yamamoto et al⁷ σημείωσαν προσφάτως, ότι τα προεγχειρητικά επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα είναι ένας ανεξάρτητος και σημαντικός δείκτης για μια βιοχημική υποτροπή μετά από ριζική προστατεκτομή σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Σε αυτήν τη μελέτη σημαντικά λιγότεροι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα παρουσίαζαν ένα 5ετές διάστημα ελεύθερου νόσου από ότι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης. Σε δυο περαιτέρω μελέτες μπόρεσε επίσης να φανεί, ότι χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα, συνοδεύονται με επιθετικότερα καρκινώματα του προστάτη⁸. Σε μια προοπτική μελέτη, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο⁹ χορηγήθηκαν σε 154 υπογοναδικούς άνδρες 1000mg ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη (3-μηνιαία χορήγηση) και σε 160 ευγοναδικούς άνδρες εικονικό φάρμακο. Το διάστημα ελέγχου ανερχόταν κατά μέσο όρο σε 24 μήνες (11-36). Ένδειξη για μια βιοψία του προστάτη αποτελούσε μια ταχύτητα αύξησης του PSA >0.75ng/ml ή μια άνοδος του >4ng/ml. Στην ομάδα των υπογοναδικών ανδρών που τους χορηγούνταν τεστοστερόνη εντοπίστηκε σε 2/11 βιοψίες καρκίνος του προστάτη, μόνο ετερόπλευρα, με ένα Gleason score 5 και 6 αντιστοίχως, όπως επίσης και σε έναν ασθενή ένα high grade

PIN. Στην ομάδα των 160 ευγοναδικών ασθενών που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο εντοπίστηκε σε 5 ασθενείς ένας καρκίνος του προστάτη με ένα Gleason score μεταξύ 6 και 8. Σε 4 από τους 5 ασθενείς ο καρκίνος ήταν εντοπισμένος αμφοτερόπλευρα με ένα μέρος του καρκίνου στους κυλίνδρους 75%.

Η εξήγηση αυτών των ενδοκρινικών φαινομένων θα μπορούσε να βρίσκεται στην υποφυσικο-υποθαλαμικά προκληθείσα καταστολή της σύνθεσης της τεστοστερόνης από τον καρκίνο του προστάτη. Παλιές μελέτες δείχνουν, ότι τεστοστερόνη, LH, και FSH αυξάνουν μετά από ριζική προστατεκτομή, όχι όμως μετά από TUR του προστάτη¹⁰.

Συμπέρασμα

Ο ρόλος της τεστοστερόνης στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη δεν έχει αποσαφηνισθεί ακόμη πλήρως. Είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες, προπάντων όμως τέτοιες με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης. Σε όλες τις μελέτες που έγιναν μέχρι σήμερα και οι οποίες δείχνουν, ότι αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα δεν οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη, ο χρόνος παρακολούθησης ανερχόταν το πολύ σε 36 μήνες. Ένα όμως πράγμα διαφαίνεται ήδη, ήτοι, ότι η διαγνωστική και η προγνωστική αξία του PSA σε υπογοναδικούς άνδρες είναι περιορισμένη.

Βιβλιογραφία

- Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. J. Urol 1941; 168:9-12.
- Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ: Androgen and prostate cancer. Is the hypothesis dead? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:2525-2530.
- Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr: The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J Urol 1981; 126:372-375.
- Morgenthaler A: Testosterone and prostate cancer. An historical perspective on a modern myth. Eur Urol 2006; 50:935-939.
- Morgenthaler A, Rhoden EL: Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate specific antigen levels of 4.0ng/ml or less. Urology 2006; 68:1263-1267.
- Hoffmann MA, Dewolf WC, Morgenthaler A: Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? J Urol 2000; 163:824-827.
- Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S et al.: Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. Eur Urol 2007; 52:696-701.
- 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.
- Yassin Aksam A: Testosterone treatment in hypogonadal patients does not cause higher incidence of prostate cancer. AUA Abstractband 870.
- Morgenthaler A: Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. Eur Urol 2007; 52:623-625.