

Οι μεταβολές των ορμονών τεστοστερόνης, θυλακιοτρόπου, ωχρινοτρόπου και διϋδροτεστοστερόνης σε σχέση με το ειδικό προστατικό αντιγόνο του ορού, σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή. Ραδιοανοσολογικές μετρήσεις

Αθανάσιος Μπαντής¹
Αθανάσιος Ζησιμόπουλος²
Παυλίνα Αθανασιάδου³
Μαρία Γονίδη³
Ελένη Αγγελονίδου³
Αφροδίτη Στρατάκη²
Δημήτριος Ματθαίος²
Αντώνιος Τσαρτσάρακης²

1. Ουρολογικό Τμήμα και
2. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης
3. Παθολογοανατομικό Τμήμα, Κυτταρολογικό Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Αθηνών

☆☆☆

Λέξεις ευρετηρίου: Αδενοκαρκίνωμα προστάτη – Τεστοστερόνη – Οιστρογόνα – Διϋδροτεστοστερόνη – PSA.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Αθανάσιος Μπαντής
 Επιμελητής Β' Ουρολογίας
 Ουρολογικό Τμήμα,
 Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
 Αλεξανδρούπολης
 Κ. Ξενοκράτη 8, ΤΚ 68100,
 Αλεξανδρούπολη, Θράκη, Ελλάδα
 Τηλ: 25510 26979
 E-mail: bantis68@otenet.gr

Υποβλήθηκε:

7 Δεκεμβρίου, 2006

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

14 Μαρτίου, 2007

Περίληψη

Η αλληλεπίδραση των στεροειδών ορμονών (ΣΟ) στην καρκινογένεση δεν είναι πλήρως κατανοητή. Σε ασθενείς με εντοπισμένο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη (ΚΠ) δε συμφωνούν όλοι οι συγγραφείς ότι τα επίπεδα των ΣΟ του ορού είναι αυξημένα, ούτε για τη σημασία της σχέσης μεταξύ ΣΟ και ΚΠ. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να προσδιορίσουμε τις μεταβολές των ΣΟ σε ασθενείς με εντοπισμένο ΚΠ οι οποίοι υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή (ΡΠ) και να συζητήσουμε τη σημασία αυτών. Μελετήσαμε 70 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 67 ± 8 έτη που έπασχαν από εντοπισμένο ΚΠ και υποβλήθηκαν σε ΡΠ. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε ιστολογικά. Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβλήθηκε σε χορήγηση ορμονών ή ακτινοβολία προ της ΡΠ. Δείγματα ορού ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς προ της χειρουργικής επεμβάσεως και μετά τη συμπλήρωση ενός έτους. Εξετάστηκαν με ραδιοανοσολογική ή ανοσοραδιομετρική εξέταση (radioimmuno assay-RIA or immunoradiometric-assay IRMA) οι τιμές της ελεύθερης τεστοστερόνης (TST), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της διϋδροτεστοστερόνης (DHT). Οι 66 από τους ασθενείς αυτούς με βάση τις τιμές του ειδικού προστατικού αντιγόνου- specific prostate antigen (PSA), δεν παρουσίασαν βιοχημική υποτροπή της νόσου αντίθετα τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν βιοχημική υποτροπή με υπολειπόμενη νόσο και υποβλήθηκαν σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό με φλουταμίδη και ανάλογα των εκλυτικών ορμονών του υποθαλάμου- luteinizing hormone- releasing hormone (LH-RH). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ένα έτος μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση, παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στις τιμές της TST ($P < 0,001$), της LH ($P = 0,004$) και της FSH ($P = 0,001$) ενώ προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση της τιμής της DHT ($P < 0,001$). Στους τέσσερις ασθενείς της βιοχημικής υποτροπής παρατηρήθηκε αύξηση μόνο στην τιμή της TST και μείωση στις τιμές των LH, DHT και FSH. Η μείωση των DHT και LH, FSH οφείλεται στη δράση της φλουταμίδης και των LH-RH αναλόγων αντίστοιχα. *Συμπερασματικά*, ένα έτος μετά την ΡΠ σε ασθενείς με ΚΠ παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της TST του ορού που μπορεί να αποδοθεί στην παράλληλη αύξηση των γοναδοτροπινών. Ενδέχεται να εκκρίνονται από το νεοπλασματικό ιστό του προστάτη ουσία ή ουσίες με αρνητική παλίνδρομη ρυθμιστική δράση στις γοναδοτροπίνες ορμόνες της υπόφυσης.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 56-61

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη (ΚΠ) αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο ανάμεσα στον ανδρικό πληθυσμό [1]. Στις ΗΠΑ το 1999 διαγνώστηκαν 165.000 νέες περιπτώσεις ΚΠ από τις οποίες 38.000 αφορούσαν άνδρες ηλικίας < 65 ετών. Το 2005 διαγνώστηκαν 700.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου από τις οποίες οι 230.000 αφορούν τον καρκίνο του προστάτη [2]. Οι αριθμοί αυτοί τοποθετούν τον ΚΠ στην δεύτερη θέση, όσον αφορά την πιο συχνή αιτία θανάτου από νεοπλασμάτα σε άνδρες όλων των ηλικιών, και σαν την κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε άνδρες ηλικίας άνω των 55 ετών. Ο ΚΠ στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (GLOBOCAN 2002), είναι ο δεύτερος σε συχνότητα μετά τον καρκίνο του πνεύμονα με 2.920 νέα περιστατικά το 2002 αποτελώντας το 13,2% όλων των καρκίνων στους άνδρες [3-6].

Η αλληλεπίδραση των στεροειδών ορμονών με την καρκινογένεση δεν είναι πλήρως κα-

τανοντή. Σε ασθενείς με ΚΠ δεν ανιχνεύονται πάντοτε υψηλά επίπεδα ανδρογόνων, ενώ άλλες ορμόνες, όπως οιστρογόνα και προλακτίνη μπορεί να είναι αυξημένες [7].

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να προσδιορίσουμε παράλληλα με το ειδικό προστατικό αντιγόνο – prostate specific antigen (PSA) τα επίπεδα στον ορό των στεροειδών ορμονών σε ασθενείς με εντοπισμένο ΚΠ προ της ριζικής προστατεκτομής (ΡΠ) και στη συνέχεια ένα έτος μετά, ώστε να μελετήσουμε αν με την αναμενόμενη μετά τη ΡΠ μείωση του PSA θα έχουμε και μείωση των στεροειδών ορμονών.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 70 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 67 ± 8 έτη που έπασχαν από αδενοκαρκίνωμα του προστάτη (ΑΠ) και υποβλήθηκαν σε ριζική οπισθοβική προστατεκτομή. Από αυτούς οι 66 (94,2%) δεν παρουσίασαν βιοχημική υποτροπή κατά την διάρκεια της μελέτης. Αντίθετα 4 (5,8%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση της τιμής του PSA η οποία θεωρήθηκε ως βιοχημική υποτροπή με υπολειπόμενη νόσο. Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβλήθηκε σε ορμονικό χειρισμό ή ακτινοβολία προ της ριζικής προστατεκτομής και για όλο το χρονικό διάστημα της μελέτης. Επίσης μετρήθηκαν οι τιμές των ορμονών σε 52 φυσιολογικούς άρρενες (control group) μέσης ηλικίας 64 ± 9 ετών για τον προσδιορισμό των φυσιολογικών τιμών (cut-off values).

Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε ιστολογικά τόσο στο υλικό της κατευθυνόμενης διορθικής βιοψίας όσο και στο χειρουργικό παρασκευάσμα. Για την παθολογοανατομική εξέταση χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση κατά Gleason η οποία βασίζεται στη λεπτομερή διαίρεση του ΚΠ, καθορισμένη από τρία στάδια ταξινόμησης. Ως γνωστό η ταξινόμηση αυτή περιλαμβάνει (μορφολογικά) αρχιτεκτονικά κριτήρια, όσον αφορά τη δομή του κυττάρου και συγκεκριμένα την κυτταρική ατυπία και την αρχιτεκτονική των αδενίων και το σύστημα αυτό ορίζει δύο βαθμούς διαφοροποίησης σε κάθε περιοχή του ΚΠ, με βάση το μεγαλύτερο και το μικρότερο βαθμό διαφοροποίησης στην συγκεκριμένη εστία. Υπάρχουν πέντε βαθμοί διαφοροποίησης, έτσι ώστε σε κάθε περιοχή του ΚΠ να προκύπτει ένα άθροισμα των δύο βαθμών διαφοροποίησης, το λεγόμενο Gleason score [8].

Για την σταδιοποίηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το σύστημα TNM, όπως αυτό τροποποιήθηκε το 1992 [9].

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι μετρήσεις της τεστοστερόνης-testosterone (TST), της διϋδροτεστοστερόνης- dihydrotestosterone (DHT), της ωχρινοτρόπου ορμόνης- luteinizing hormone (LH) και της θυλακιοτρόπου ορμόνης- follicle-stimulating hormone (FSH) έγιναν σε όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά. Ο μετεγχειρητικός επανέλεγχος των ασθενών περιελάμβανε τη μέτρηση των τιμών του PSA στον πρώτο και δωδέκατο μετεγχειρητικό μήνα, καθώς και της τεστοστερόνης, της διϋδροτεστοστερόνης, της ωχρινοτρόπου και της θυλακιοτρόπου ορμόνης στους δώδεκα μήνες μετά τη ΡΠ.

Η μέθοδος RIA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των τιμών του PSA και της TST (Spectria testosterone RIA

Πίνακας 1. Τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών μας

| | No | (%) |
|-----------------------------------|----|------|
| Ηλικία (έτη) | | |
| <65 | 14 | 20,0 |
| 65-69 | 35 | 50,0 |
| >70 | 21 | 30,0 |
| Στάδιο* | | |
| pT2a | 41 | 58,6 |
| pT2b | 20 | 28,6 |
| pT2c | 6 | 8,6 |
| pT3a | 3 | 4,2 |
| Άθροισμα Gleason (grade) | | |
| 2-4 | 19 | 27,1 |
| 5-6 | 30 | 42,9 |
| ≥7 | 21 | 30,0 |
| Προεγχειρητικό PSA (ng/ml) | | |
| 0-4 | 13 | 18,6 |
| 5-9 | 36 | 51,4 |
| ≥10 | 21 | 30,0 |

*T2a: το νεόπλασμα καταλαμβάνει το ήμισυ ή λιγότερο του ενός λοβού του προστάτη. T2b: το νεόπλασμα καταλαμβάνει πάνω από το ήμισυ του ενός λοβού.

T2c: το νεόπλασμα καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς του αδένα.

T3a: μονόπλευρη διάτρηση της προστατικής κάψας.

Πίνακας 2. Περιγραφική στατιστική ανάλυση συνεχών μεταβλητών των ασθενών μας

| Παράμετροι | Άθροισμα Gleason | Προεγχειρητικό PSA ng/ml |
|-----------------|------------------|--------------------------|
| Μέσος όρος | 67,11 | 5,29 |
| Τυπικό σφάλμα | 0,42 | 0,18 |
| Τυπική απόκλιση | 3,50 | 1,52 |
| Ανώτατες τιμές | 75 | 8 |
| Κατώτατες τιμές | 59 | 2 |
| Ποσοστό | Ηλικία | |
| 25 | 65 | 4,00 |
| 50 | 67 | 5,00 |
| 75 | 70 | 7,00 |
| | | 10,925 |

radioimmunoassay Orion Diagnostica®, Finland), ενώ η μέθοδος IRMA χρησιμοποιήθηκε για την LH (LH-IRMA Biosource®, Nivelles, Belgium) και την FSH (FSH-IRMA Biosource® Nivelles, Belgium). Για τον υπολογισμό της διϋδροτεστοστερόνης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA της DSL-9600 (Active® DHT). Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, εφαρμόζεται επαναλαμβανόμενη διαδικασία οξειδωσης και αναγωγής έτσι ώστε να απομακρύνεται η ελεύθερη TST και να επιτρέπεται με ειδική ανοσοαντίδραση ο υπολογισμός της DHT.

Στατιστική ανάλυση: Οι τιμές των ως άνω παραμέτρων εκφράζονται ως μέση τιμή ± μία σταθερά απόκλιση mean ± standard deviation (M±SD), ενώ συχνά παρατίθεται προς μελέτη και το εύρος τους. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή $P < 0,05$.

Για την ανάλυση της εξάρτησης των δεικτών από διάφορες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης παλινδρόμησης (regression model) και η ανάλυση της διακύμανσης (analysis of variance ANOVA). Για τη στατιστική μελέτη και επεξεργασία των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.0.

Αποτελέσματα

Σε δείγματα του ορού υπολογίσθηκαν τα επίπεδα των κυριότερων ορμονών που σχετίζονται με τον προστατικό αδένα όπως των TST, LH, FSH και DHT καθώς επίσης και του PSA. Τα φυσιολογικά όρια των τιμών τα οποία ευρέθησαν μετά τις μετρήσεις του ορού της ομάδας ελέγχου ήταν τα εξής: PSA < 4 ng/ml, TST από 8,2 έως 34,6 nmol/l, LH από 1,3 έως 8,1 mIU/ml FSH από 1,0 έως και 5,3 mIU/ml και DHT από 1,5 έως 10,5 ng/ml. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με εκείνα της διεθνούς βιβλιογραφίας [10].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας ένα χρόνο μετά τη ΡΠ, το 82% των εξετασθέντων ασθενών παρουσίασε αύξηση των μετεγχειρητικών τιμών της TST (0,1 έως 3,2 nmol/l), το 71% αύξηση της LH (0,1 έως 3,5 mIU/ml), το 74% αύξηση της FSH (0,1 έως 2,5 mIU/ml) ενώ το 73% των ασθενών παρουσίασε μείωση των τιμών της DHT (από -1,1 έως -9,43 ng/ml).

Στην ομάδα των 66 ασθενών (χωρίς βιοχημική υποτροπή) παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στις τιμές της

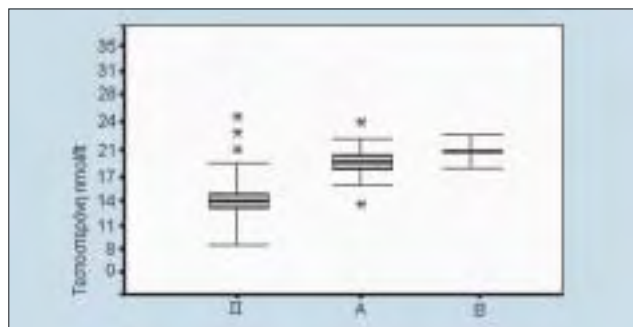
TST (P<0,001), της LH (P=0,004 και της FSH (P=0,001), ενώ προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση της τιμής της DHT (P<0,001). Στην ομάδα των τεσσάρων ασθενών της βιοχημικής υποτροπής παρουσιάστηκε επίσης αύξηση της TST ενώ οι τιμές των LH, FSH και DHT μειώθηκαν (ΜΟ: 1,20 mIU/ml, 1,7 mIU/ml και 3,25 ng/ml αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο είναι ότι στους δύο από τους τέσσερις ασθενείς κατά τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα οι τιμές της DHT ήταν 1,5 και 1,8 ng/ml, αντίστοιχα.

Η μέση διακύμανση των τιμών επιπέδων των ορμονών στους ασθενείς μας παρουσιάζεται στους Πίνακες 2 και 3, ενώ στα Σχήματα 1 έως 4 παρουσιάζονται σχηματικά οι μεταβολές των τιμών των ορμονών οι οποίες ελέγχθησαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

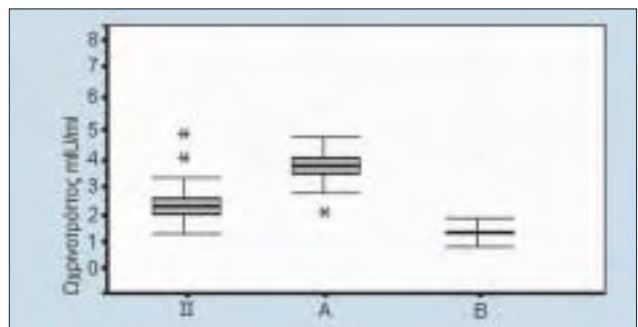
Στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα παρατηρήθηκε πτώση των τιμών του PSA (<0,001 ng/ml) πλην δύο περιπτώσεων οι

Πίνακας 3: Διακύμανση των τιμών των ορμονών των ασθενών μας πριν και μετά τη ριζική προστατεκτομή

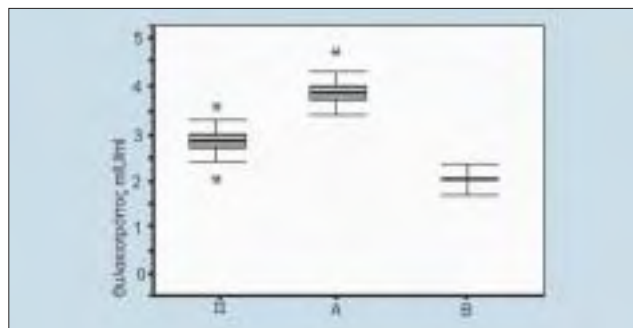
| Ορμόνες | Προεγχειρητικές τιμές (M±SD) | Μετεγχειρητικές τιμές (M±SD) | Διακύμανση | P |
|------------|------------------------------|------------------------------|------------|--------|
| TST nmol/l | 14,00±5 | 19,2 ±3 | 0,82 | <0,001 |
| DHT ng/ml | 6,45±2 | 4,77±2 | -131,5 | <0,001 |
| LH mIU/ml | 2,30±1 | 3,80±1 | 0,56 | 0,004 |
| FSH mIU/ml | 2,87±0,5 | 3,89±0,5 | 1,01 | 0,001 |



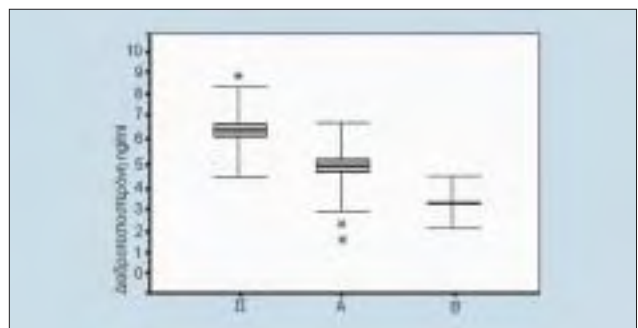
Σχήμα 1: Κατανομή των τιμών της τεστοστερόνης των ασθενών προεγχειρητικά [Π] και μετεγχειρητικά, στους 66 ασθενείς (Α) και στους τέσσερις ασθενείς με βιολογική υποτροπή (Β). Στατιστικά σημαντική αύξηση της TST για την ομάδα των 66 ασθενών (P<0,001, * ακραίες τιμές)



Σχήμα 2: Κατανομή των τιμών της ωχρινοτρόπου ορμόνης των ασθενών προεγχειρητικά [Π] και μετεγχειρητικά, στους 66 ασθενείς (Α) και στους τέσσερις ασθενείς με βιολογική υποτροπή (Β). Στατιστικά σημαντική για την ομάδα των 66 ασθενών αύξηση της LH (P=0,004, * ακραίες τιμές)



Σχήμα 3: Κατανομή των τιμών της θυλακιοτρόπου ορμόνης των ασθενών προεγχειρητικά [Π] και μετεγχειρητικά στους 66 ασθενείς (Α) και στους τέσσερις (Β). Στατιστικά σημαντική για την ομάδα των 66 ασθενών αύξηση της FSH (P=0,001, * ακραίες τιμές)



Σχήμα 4: Κατανομή των τιμών της διϋδροτεστοστερόνης των ασθενών προεγχειρητικά [Π] και μετεγχειρητικά, στους 66 ασθενείς (Α) και στους τέσσερις ασθενείς με βιολογική υποτροπή (Β). Στατιστικά σημαντική για την ομάδα των 66 ασθενών μείωση της DHT (P<0,001, * ακραίες τιμές)

οποιές παρουσίασαν τιμές 0,02 και 0,4 ng/ml αντίστοιχα.

Στο πρώτο μετεγχειρητικό έτος οι τιμές του PSA παρέμειναν σταθερές σε επίπεδο μικρότερο του 0,001 (μη ανιχνεύσιμο) σε εξήντα έξη ασθενείς, ενώ επιπλέον των δύο αυξημένων τιμών που είχαμε τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα, παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς, αύξηση των τιμών του PSA σε δύο επιπλέον ασθενείς (0,9 και 0,95 ng/ml). Αυτό χαρακτηρίστηκε ως υποτροπή της νόσου και οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό με φλουταμίδη των 250 mg, τρεις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ένα ανάλογο των εκλυτικών ορμονών του υποθαλάμου- luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) κάθε 90 ημέρες. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει περιγραφική στατιστική ανάλυση των συνεχών μεταβλητών των τιμών αυτών. Από τον πίνακα αυτό διαφαίνεται ότι οι τιμές του PSA του ορού κατά τη περίοδο της διαγνώσεως του καρκίνου του προστάτη, συσχετίζονται τόσο με το παθολογοανατομικό στάδιο του καρκίνου, όσο και με το καρκινικό φορτίο (καρκινική μάζα).

Συζήτηση

Στα πλαίσια των προσπαθειών, που καταβάλλονται για την καλύτερη αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερη θέση κατέχει η έρευνα που στοχεύει στην κατανόηση των μηχανισμών καρκινογένεσης, στην αναγνώριση των κυτταρικών γεγονότων που οδηγούν στην κακοήγη εξαλλαγή και στην ανάπτυξη του όγκου αλλά και στην καθιέρωση περισσότερο αντικειμενικών κριτηρίων για την επιλογή των ακριβών ορίων της θεραπευτικής αγωγής. Παρά την πολύτιμη συμβολή τους στην διάγνωση και αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της νόσου, το PSA του ορού, το άθροισμα Gleason, το στάδιο και η διαφοροποίηση του όγκου, δεν επιτρέπουν την πρόβλεψη της πορείας της νόσου για τον κάθε ασθενή [11]. Η επιλεγόμενη θεραπευτική αγωγή μπορεί να υπολείπεται της απαιτούμενης με αποτέλεσμα την «ανεπιτυχή» αντιμετώπιση της νόσου, είτε να υπερβαίνει την απαιτούμενη, προκαλώντας άσκοπους ακρωτηριασμούς, κακής ποιότητας ζωή ή ανεπιθύμητες ενέργειες [1, 2]. Ο προστάτης είναι ένα ανδρογονικά εξαρτώμενο όργανο και για τη φυσιολογική ανάπτυξη του επιθηλίου του η TST είναι απαραίτητη. Ο ΚΠ στο 80% των περιπτώσεων, είναι επίσης ορμονοεξαρτώμενος [12-14].

Η ανάπτυξη και λειτουργία του προστάτη εξαρτώνται από τη συγκέντρωση της TST στο πλάσμα, η οποία αποτελεί και το κατεξοχήν ανδρογόνο του ορού. Μέσα στο προστατικό κύτταρο η TST μετατρέπεται σε 5^α- DHT με τη δράση του ενζύμου 5^α-αναγωγάση (5^αreductase), το οποίο βρίσκεται, κυρίως, στη μεμβράνη του πυρήνα. Η DHT παρουσιάζει πέντε φορές μεγαλύτερη συγγένεια από την TST για τον ενδοκυτταρικό υποδοχέα των ανδρογόνων. Τα επινεφριδιακά ανδρογόνα όπως η αφυδροεπιανδροστερόνη - dehydroepiandrosterone (DHEA), το θειικό άλας της αφυδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) και η ανδροστενδιόνη- aldrostenedione φαίνεται πως παίζουν επίσης ρόλο, καθώς μπορούν να μετατραπούν σε DHT με τη δράση των προστατικών ενζύμων [15]. Η άσκηση της βιολογικής, δράσης της DHT στο προστατικό κύτταρο προϋποθέτει την ειδική σύνδεσή της με την πυρηνική πρωτεΐνη του ανδρογονικού

υποδοχέα (androgen receptor-AR) [16].

Τα ανάλογα των LH-RH είναι πεπτίδια τα οποία έχουν ανάλογη δράση με την φυσική διεγερτική ορμόνη των γοναδοτροπινών. Η μακροχρόνια χορήγηση τους μετά από την αρχική διέγερση, αναστέλλει την παραγωγή των γοναδοτροπινών, καταργώντας την λειτουργία των όρχεων. Κατά την αρχική διεγερτική φάση πολλοί ασθενείς εμφανίζουν αύξηση της καρκινικής μάζας, οστικές μεταστάσεις με επιδείνωση του οστικού άλγους ή και συμπίεση του νωπιαίου μυελού, οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα αντιανδρογόνα. Τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη είναι ευαίσθητα σε όλα τα ανδρογόνα και η φυσιολογική τους λειτουργία εξαρτάται από τη σταθερή και συνεχή τροφοδότηση τους με ανδρογόνα. Η χρήση των μη στεροειδών αντιανδρογόνων (φλουταμίδη) 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. 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 [16].

Η εντυπωσιακή μείωση της DHT που παρατηρήθηκε στους τέσσερις ασθενείς μας που είχαν βιοχημική υποτροπή μπορεί να αποδοθεί στην παρατεταμένη χρήση της φλουταμίδης αφού όπως είναι γνωστό δρα ανταγωνιστικά στη δεσμευμένη DHT με τον ανδρογονικό υποδοχέα (DHT-AR) [17]. Ο Mohler και συν το 2004 μελέτησαν 22 ασθενείς με ΚΠ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουταμίδη σε χρονικό διάστημα δύο έως και δώδεκα μηνών προ της ριζικής προστατεκτομής και διαπίστωσαν εντυπωσιακή πτώση της DHT ανά γραμμάριο χειρουργικής αφαιρεθέντος ιστού (από 5,24 ng/g σε 2,7 ng/g) που πιθανολογήθηκε ότι οφείλεται στη φλουταμίδη [17]. Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς οι ασθενείς με ΚΠ οι οποίοι υποβάλλονται σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό με φλουταμίδη και ένα LHRH-ανάλογο, αν και τις πρώτες πέντε μέρες παρουσιάζουν αύξηση των τιμών της LH και FSH έως και 534% για την LH και 150% για την FSH, αργότερα οι τιμές αυτές μειώνονται έως και 50% των προ της ορμονικής θεραπείας αρχικών τιμών [18].

Σε άλλη παρόμοια με τη δική μας μελέτη μελετήθηκαν 63 ασθενείς με εντοπισμένη νόσο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση της TST, της LH και της FSH και παράλληλη μείωση της DHT χωρίς σημαντική συσχέτιση των μεταβολών αυτών, με το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου, το άθροισμα κατά Gleason και τις τιμές του PSA του ορού. Η αύξηση της TST του ορού αποδόθηκε στην παράλληλη αύξηση των γοναδοτροπινών και θεωρήθηκε ότι τόσο στο φυσιολογικό προστατικό ιστό όσο και στο νεοπλασματικό, εκκρίνεται ουσία ή ουσίες με αρνητική δράση παλίνδρομης ρύθμισης – negative feedback

στις γοναδοτροπίνες που εκκρίνονται από την υπόφυση [13].

Πέρα από την αδιαμφισβήτητη εξάρτηση των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων από την παρουσία των ανδρογόνων, υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν την TST 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 πρόωμης υποτροπής του καρκίνου μετά από ριζική θεραπεία [19, 20]. Σε πιο πρόσφατες μάλιστα μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίζονται με περισσότερο επιθετικό φαινότυπο προστατικού καρκίνου [21, 22].

Σε άλλη μελέτη ανιχνεύθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ελεύθερης τεστοστερόνης 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%, $P=0,025$) [21]. Σε πιο πρόσφατη μελέτη 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 $6,0 \pm 1,2$ ($P=0,01$) [22].

Είναι εμφανές, ότι οι ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στο φυσιολογικό προστάτη όσο και στην καρκινογένεση αλλά κατά πόσο αποτελούν παράγοντα κινδύνου είναι προς το παρόν υπό διερεύνηση. Αντίθετα η σημασία των ανδρογόνων στην ομοιόσταση του αδένου αλλά και στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη έχει μελετηθεί εκτενώς και μάλιστα αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς τρόπους θεραπευτικής παρέμβασης για την αποφυγή της μετεγχειρητικής υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή [16, 23, 24].

Κατά τη ριζική προστατεκτομή η μοναδική πηγή παραγωγής του PSA, ο προστάτης, όπως τουλάχιστον θεωρείται στην κλινική πράξη, αφαιρείται εξ ολοκλήρου. Συνεπώς μετά πάροδο 3-4 εβδομάδων από τη ριζική προστατεκτομή, διάστημα που καθορίζεται από την ημιπερίοδο ζωής του PSA και εφ' όσον δεν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος, το PSA πρέπει να μην ανιχνεύεται στον ορό, δηλαδή να έχει μηδενική τιμή. Ανεύρεση μετεγχειρητικής τιμής PSA δηλώνει με απόλυτη σχεδόν βεβαιότητα ότι ο ασθενής έχει υποτροπή του ΚΠ [24].

Η σχετική αργή εξέλιξη, που εμφανίζει ο ΚΠ, η οποία οφείλεται αφ' ενός στο μακρύ χρόνο κυτταρικού διπλασιασμού που παρουσιάζουν τα καρκινικά κύτταρα, και αφ' ετέρου στο γεγονός ότι η υποτροπιάζουσα νόσος πρέπει να είναι εκτεταμένη για να καταστεί κλινικά εμφανής, καθιστά σκόπιμη τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών για να είναι δυνατή η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Αυτό αποτυπώνεται χαρακτηριστικά στα αποτελέσματα μεγάλων σειρών ριζικών προστατεκτομών, που έχουν ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία, όπου μπορεί να παρατηρήσει κανείς ότι κατά το χρονικό διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, η πλειο-

ψηφία των μελετηθέντων ασθενών (50%-68%) είχαν παρουσιάσει μόνο βιοχημική και όχι κλινική υποτροπή. Σαν απόρροια των παραπάνω διαπιστώσεων, τα αποτελέσματα των διαφόρων θεραπειών του καρκίνου του προστάτη, προτιμάται να αποδίδονται με βάση την εμφάνιση της βιοχημικής υποτροπής και την εκτίμηση του ποσοστού της επιβίωσης χωρίς βιοχημική υποτροπή (biochemical relapse free, survival rate) [25, 26].

Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, οι τιμές του PSA του ορού κατά τη διάγνωση του ΚΠ, συσχετίζονται με το παθολογοανατομικό στάδιο του όγκου. Άλλη ανάλογη μελέτη σε ασθενείς με ΚΠ και ΡΠ έδειξε ότι το 9% των ασθενών αυτών παρουσίασε υποτροπή της νόσου στο πρώτο μετεγχειρητικό εξάμηνο με τιμές του PSA του ορού πάνω από 0,4ng/ml (0,4-27ng/ml). Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν και οστικές μεταστάσεις σε χρονικό διάστημα 12-24 μηνών [23].

Συμπερασματικά, από τη μελέτη μας προκύπτει ότι ασθενείς με εντοπισμένο ΚΠ, οι οποίοι υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή όταν δεν εμφανίζουν υπολειπόμενη νόσο παρουσιάζουν αύξηση της TST, της LH και της FSH και μείωση της DHT, ενώ όταν εμφανίζουν υπολειπόμενη νόσο και υποβάλλονται σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό με φλουταμίδη και LH-RH-ανάλογο, παρουσιάζουν αύξηση μόνον της TST και εντυπωσιακή μείωση των DHT, LH και FSH. Τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν με εκείνα άλλων συγγραφέων και υποδηλώνουν έναν νέο ρόλο των ανδρογόνων ως προγνωστικών παραγόντων κινδύνου σε περισσότερο επιθετικές μορφές καρκίνου του προστάτη.

Βιβλιογραφία

1. Demers RV, Swanson M, Weis LK et al. Increasing incidence of cancer of the prostate. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1211-1216.
2. Chodak G. Prostate cancer: Epidemiology, screening, and biomarkers. *Rev Urol* 2006; 8: S3-S8.
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I international comparisons. *Brit J Urol* 2002; 90: 162.
4. Hsing A, Tsao L, Devesa S et al. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85: 60-67.
5. Greenle R, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
6. Garfinkel L, Mushinski M. US cancer incidence, mortality and survival: 1973-1996. *Stat Bull Metrop Insur Co* 1999; 80: 23-32.
7. Massengill JC, Sun L, Moul JW et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 1670-1675.
8. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostate cancer. In: *Urologic Pathology: The Prostate*. Lea and Febiger: New York 1977; pp 171-198.
9. Scroder FH, Hermanek P, Denis L et al. The TNM classification of prostate cancer. *Prostate* 4 1992; (suppl): 129-138.
10. Clarke IJ, Cummins JT. Pulsatility of reproductive hormones: physiological basis and clinical implications. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 1-21.
11. Kramer SA, Spahr J. Experience with Gleason histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1980; 124: 223-229.
12. Raivio T, Santti H, Schatzl G et al. Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *Prostate* 2003; 55: 194-198.
13. Miller L, Partin A, Daniel W et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol* 1998; 160: 449-453.

14. Oefelein M, Feng A, Scolieri M et al. Reassessment of definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021-1029.
15. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA et al. 5- α -reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-889.
16. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A et al. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824-827.
17. Mohler J, Gregory C, Ford H et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 440-448.
18. Belanger B, Belanger A, Labrie F et al. Comparison of residual C-19 steroids in plasma and prostatic tissue of human, rat and guinea pig after castration: Unique importance of extratesticular androgens in men. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 695-698.
19. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ et al. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 41-47.
20. Ernst DS, Hanson J, Venner PM et al. Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. Uro-Oncology Group of Northern Alberta. *J Urol* 1991; 146: 372-376.
21. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A et al. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824-827.
22. 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: 1312-1315.
23. Lange P, Ercole C, Lighter J et al. The serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873-879.
24. Ou YC, Chen JT, Yang CR et al. Predicting prostate specific antigen failure after radical retropubic prostatectomy for T1c prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 32: 536-542.
25. Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC et al. Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base. *J Urol* 2003; 169: 969-973.
26. Catalona WJ, Smith DS. Five-year tumor recurrence rates after anatomical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1842.



Research Article

Serum testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone versus prostate specific antigen in patients with localized prostate adenocarcinoma who underwent radical prostatectomy. Radioimmunoassays measurements

**Athanasios Bantis, Athanasios Zisimopoulos
Pavlina Athanasiadou, Maria Gonidi,
Eleni Agelonidou, Aphroditis Strataki,
Dimitrios Matthaios, Antonios Tsartsarakis**

Abstract

The relation of steroid hormones (SH) with carcinogenesis is not well understood. There is a variation of opinions among researchers about the prognostic value of serum SH in patients with localized prostate cancer (PC). The aim of this was to study serum SH in patients with localized PC before and after radical prostatectomy (RP). Seventy patients with mean age 67 ± 8 years, were studied. The diagnosis was confirmed by histology after a biopsy. None of the patients was submitted to hormonal treatment or radiotherapy prior to RP. Serum testosterone (TST), dihydrotestosterone (DHT), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels were examined prior RP and one year following RP, by radioimmuno assay (RIA) or immunoradiometric assay (IRMA) methods. Based on serum PSA levels before and one year after RP, 66 of the patients did not have biochemical recurrence while 4 patients developed biochemical recurrence due to residual disease and were treated with flutamide and a LH-RH analogue. In the group of 66 patients there was a statistically significant increase in serum TST ($P < 0.001$), LH ($P = 0.004$) and FSH ($P < 0.001$), and statistically significant decrease in serum DHT ($P < 0.001$). In the four patients with biochemical recurrence, TST increased and serum DHT, LH and FSH decreased. In this group the reduction of DHT and LH, FSH were due to treatment with flutamide and a LH-RH analogue respectively.

Our findings suggest that after RP increase of serum LH and FSH may have caused an increase in serum TSH and a decrease of serum DHT. If those changes are due to the hypothalamic-pituitary axis it may be that the prostate neoplasm before RP may have secreted a substance that induced a negative feedback to the pituitary gonadotrophin secretion, which was unrelated to varying serum PSA levels.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 56-61

Keywords: Prostate adenocarcinoma – Free testosterone – Gonadotrophines – Luteinizing hormone – Dihydrotestosterone – Prostate specific antigen

Correspondence address:

Athanasios Bantis, Medical School of Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, 68100 Greece,
Tnλ: +3025510 26979, E-mail: bantis68@otenet.gr

Received: 7 December, 2006

Accepted revised: 14 March, 2007

