

1. Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en el hombre. En España, durante los últimos años, el CaP se ha convertido en la tercera causa de muerte en hombres por detrás del cáncer de pulmón y colorrectal. El 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y producen la muerte a una edad superior a los 75 años(1).

La próstata es un órgano tanto andrógeno-dependiente como andrógeno-sensible.

Las hormonas sexuales, particularmente los andrógenos, han sido implicadas en la carcinogénesis prostática (2). La testosterona es esencial para el crecimiento y desarrollo normal de la próstata. Desde hace años, existe el paradigma de que es un posible factor para el desarrollo del CaP(3, 4).

Sin embargo, no existe evidencia concluyente de que los niveles de testosterona circulante en individuos diagnosticados de CaP son más elevados que en los controles(5).

Todos estos conceptos han influido negativamente en el uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en pacientes con síndrome de deficiencia androgénica.

El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento hormonal en el CaP, así como la relación testosterona-PSA y testosterona-agresividad tumoral, y comparar dichos resultados con los obtenidos en pacientes con hipertrofia benigna de próstata (HBP).

2. Materiales y métodos

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo, en el periodo de tiempo comprendido entre Enero y Octubre del 2011. Para ello seleccionamos 30 casos de pacientes diagnosticados de CaP y 15 controles diagnosticados HBP.

Las variables de estudio son:

1. Datos de filiación: Edad.

2. Niveles sanguíneos de PSA, testosterona, SHBG-testosterona, Estradiol, Progesterona, Prolactina, LH y FSH en ambos grupos de estudio.

3. Grado de Gleason obtenido en la biopsia prostática.

4. Volumen prostático calculado mediante ecografía transrectal.

Los pacientes seleccionados en este estudio han de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser mayores de 18 años .

2. Haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio, y realización de la biopsia prostática, siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de urología para su realización.

3. No estar sondados en el momento de la determinación de los parámetros sanguíneos analizados.

4. No padecer infección del tracto urinario inferior en el momento de la determinación de los parámetros sanguíneos analizados.

5. No haber recibido ningún tratamiento previo como radioterapia, bloqueo hormonal, etc., en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

6. No estar, los pacientes incluidos en el grupo control, en tratamiento con inhibidores de la 5 alfa-reductasa, en el momentos de la determinación de los parámetros sanguíneos.

Para el diagnóstico y asignación de ambos grupos estos se sometieron a una biopsia endorrectal ecodirigida. Se tomaron un total 10 cilindros en cada muestra. Durante la ecografía se midió el volumen prostático en ambos grupos. Las concentraciones de testosterona total, globulina transportadora de la testosterona (SHBG-testosterona), Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Prolactina y Estradiol fueron medidas ambos grupos.

Finalmente en los pacientes con CaP se valoró la variable agresividad del tumor, para lo

cual nos basamos en la puntuación del Gleason de la biopsia (GS = 0 <6 -poco agresivo-, GS: 7 -moderadamente agresivo- y un GS= 0 >8 -muy agresivo).

Tras determinar los niveles hormonales en ambos grupos, se calculó la mediana de PSA y las medias de los valores hormonales y se analizó si existía asociación entre los valores dentro de cada grupo así como diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$).

Para el análisis estadístico calculamos el test de correlación de Pearson y el test-t de Student entre variables de ambos grupos, utilizando el paquete estadístico SPSSv 17.0.

3. Resultados

Los pacientes con cáncer de próstata tenían una edad media de 70,8 años y los siguientes valores medios: PSA: 6,35 ng/ml; Testosterona: 4,5 ng/ml; SHBG-testosterona: 47,5 nmol/L; Estradiol: 36,5 pg/ml; Progesterona: 0,5 ng/ml; Prolactina: 10,5ng/ml; LH: 11,5 mUI/ml; FSH: 13,23 mUL/ml. El volumen prostático medio fue de 38.5cc.

El grupo control, pacientes diagnosticados de HBP, presentaban una edad media de 65,5 años, y unos valores de PSA: 5,89 ng/ml; Testosterona: 3,9 ng/ml; SHBG-testosterona: 45,8 nmol/L; Estradiol: 43,8 pg/ml; Progesterona: 0,67 ng/ml; Prolactina: 8,7ng/ml; LH: 8,6 mUI/ml y de FSH: 7,8 mUL/ml. El volumen prostático medio fue de 58.1cc.

En la tabla 1 se exponen los valores de las variables analizadas en ambos grupos.

Se realizó test de correlación de Pearson entre variables de cada grupo encontrándose en el grupo de pacientes con cáncer de próstata una correlación negativa entre los niveles de PSA y testosterona ($p=0,03$); positiva del PSA con el Estradiol y la Progesterona ($p < 0,01$); y positiva entre LH y FSH ($p < 0,01$).

	Cáncer de Próstata	Hipertrofia Benigna de Próstata
Edad	70,8	65,5
PSA (ng/ml)	6,35	5,89
Testosterona (ng/ml)	4,5	3,9
SHBG (nmol/L)	47,5	45,8
Estradiol (pg/ml)	36,5	43,8
Progesterona (ng/ml)	0,5	0,67
Prolactina (ng/ml)	10,5	8,7
LH (mUI/ml)	11,5	78,6
FSH (mUI/ml)	13,23	7,8

Tabla 1. Valores de las variables analizadas en ambos grupos de estudio

Dentro de los pacientes con HBP se observó correlación positiva entre los valores del PSA y el volumen prostático ($p=0,01$).

Se buscaron diferencias significativas entre ambos grupos aplicando el test "t" de Student y encontrándose únicamente valores de PSA ($p=0,03$) y de SHBG ($p=0,01$), más elevados en los pacientes con cáncer. No se detectaron diferencias significativas dentro de los valores hormonales (Figura 1).

Con respecto a la agresividad del tumor, en los pacientes con cáncer de próstata, se obtuvieron diferencias estadísticas, únicamente en los valores del PSA ($p=0,01$), a favor de los más agresivos, sin apreciarse de nuevo diferencias estadísticas en relación con los niveles

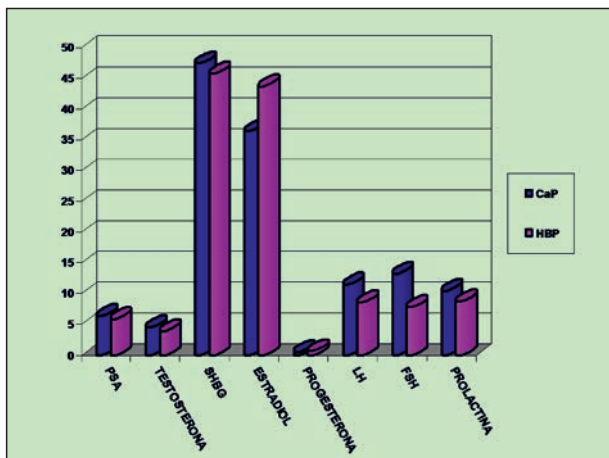


Figura 1: Niveles de PSA y Hormonales en los pacientes con Cáncer de próstata e Hipertrofia benigna de próstata.

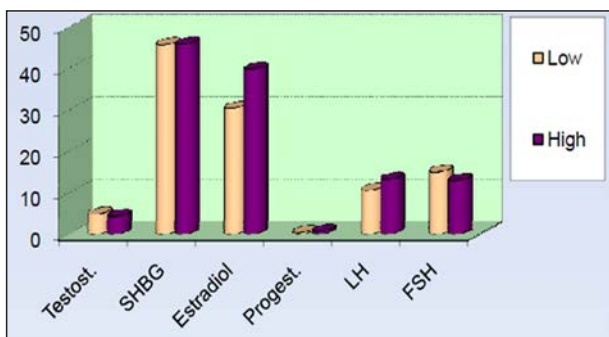


Figura 2: Niveles Hormonales en función de la agresividad del PSA en los pacientes diagnosticados de Cáncer de próstata.

4. Discusión

El CaP, constituye aproximadamente el 11% de todos los cánceres masculinos en Europa, y representa el 9% de todas las muertes por cáncer entre los hombres dentro de la Unión Europea (6).

Constituye unos de los problemas sanitarios más importantes en nuestro medio, tanto en términos de morbimortalidad, como de impacto social, económico o sobre la calidad de vida (7). En España, en 2007, murieron 5584 hombres por CaP (8).

La testosterona es una hormona que se produce en un 90% en las células de Leyding de los testículos, y juega un papel importante en el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos y la próstata (4). Se encuentra en el plasma de forma libre o bien unida a la

albúmina o su globulina transportadora (SHBG-testosterona). Conforme el hombre envejece, los niveles de testosterona total disminuyen en promedio un 2.1% por año, con una disminución más rápida de los niveles de testosterona libre a causa de un aumento de la SHBG con la edad (9).

La terapia de reemplazo de testosterona en el envejecimiento masculino se ha demostrado que tiene un efecto beneficioso sobre la masa muscular y grasa, así como en la densidad mineral ósea, con efectos más dudosos respecto a la fuerza muscular, la función sexual, el estado de ánimo y calidad de vida. Sin embargo también supone un riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, prostáticas, diabetes tipo 2, etc. (9, 10).

Desde principios de 1940, cuando Huggins mostró que las reducciones severas en el suero de testosterona por parte de la castración o la terapia de estrógenos causa la regresión del CaP, se ha supuesto que el aumento de los niveles de testosterona causar un mayor crecimiento del CaP (11).

Durante muchos años ha sido un axioma que los niveles más elevados de testosterona producían un aumento del crecimiento del CaP y que el tratamiento sustitutivo con testosterona conlleva un riesgo en convertir un cáncer oculto en uno clínico (12). Esta preocupación en lo que respecta al CaP y la testosterona ha llevado a la prohibición de la terapia hormonal sustitativa en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, aunque existen publicaciones que no describen efectos adversos de la administración de terapia hormonal sustitativa en pacientes hipogonadales tratados de CaP (13).

Sin embargo, si esto fuera así, se debería evidenciar un mayor incidencia del CaP en pacientes que reciben de forma exógena terapia hormonal sustitativa con testosterona (la tasa de CaP en los ensayos llevados a cabo con terapia hormonal sustitativa con testosterona es del 1%, similar a las tasas de detección en los programas de cribado), lo cual aún no se ha demostrado y a los 20 años que es cuando existen mayores niveles de testosterona circulante (11).

De igual forma, durante el envejecimiento se produce una disminución de los niveles de testosterona y sin embargo a mayor edad, mayor incidencia de CaP, lo cual es

inexplicable. Y aún más, se han descrito casos de cáncer de próstata en paciente anórgica (12). Por otro lado, se ha observado que unos niveles de testosterona bajos previos a la prostatectomía radical se correlacionan con un alto riesgo de progresión bioquímica en CaP localizados, lo cual lo convierte en un predictor independiente de fallo bioquímicos post-prostatectomía (14). De igual modo, niveles bajos de testosterona se asociaron de forma estadísticamente significativa con afectación metastásica de los ganglios linfáticos en pacientes sometidos a prostatectomía radical, e incluso parece ser un predictor de extensión extraprostática en pacientes con CaP localizado (15, 16).

En definitiva, niveles bajos de testosterona se relacionan con un incremento de riesgo de CaP, agresividad tumoral y una mayor puntuación del Gleason. En nuestro estudio, se obtuvieron diferencias estadísticas, únicamente en los valores del PSA ($p=0,01$), a favor de los más agresivos, sin apreciarse de nuevo diferencias estadísticas en relación con los niveles hormonales.

Ensayos clínicos con inhibidores de la enzima 5 α -reductasa (bloquean la transformación de testosterona a dihidrotestosterona) como es el estudio REDUCE (17), muestra como el Dutasteride reduce el riesgo de CP en un 23% en hombres sanos en comparación con placebo. También, se ha observado que los varones que nacen con una carencia de la enzima 5 α -reductasa no desarrollan cáncer de próstata, estimulando el interés en el desarrollo de estos fármacos (18).

En consonancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio, una reciente publicación que consiste en un meta-análisis realizado con 3886 hombres con cáncer de próstata incidente y 6438 controles, llega a la conclusión que las hormonas endógenas, incluida la testosterona no estaban asociadas con el CaP (19).

Por tanto, según los datos disponibles sugieren que la terapia sustitutiva con testosterona puede ser empleada con cautela en algunos hombres con hipogonadismo tratados previamente con intención curativa de CaP de bajo riesgo y sin evidencia de enfermedad activa (20, 21).

Entre las limitaciones más importantes de

nuestro estudio encontramos el reducido número de pacientes en ambos grupos, sobre todo en el grupo control, lo cual se debe, a que en este periodo de estudio tuvimos dificultad para encontrar pacientes diagnosticados de HBP que prestaran su consentimiento para participar en el estudio, reunieran los criterios para realizar una biopsia de próstata y que dado su IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos) y volumen prostático no precisaran de entrada un tratamiento combinado con inhibidores de la 5 α reductasa. Por otro lado, hemos medido solo la testosterona total, no teniendo en cuenta la testosterona libre.

5. Conclusiones

Dada la variación de los niveles de testosterona con la edad, serían necesarios estudios que permitan la monitorización de los mismos a largo tiempo, lo cual nos permitiría aclarar el papel real de la testosterona en el CP.

Referencias

1. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
2. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, et al. Plasma testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate cancer among Japanese men: a nested case-control study. *Cancer Sci* 2010; 101: 2652-7.
3. Platz EA, Giovannucci E. The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 237-53.
4. Koo JM, Shim BS. Significance of serum testosterone for prostate-specific antigen (PSA) elevation and prediction of prostate cancer in patients with PSA above 10ng/ml. *Korean J Urol* 2010; 51: 831-5.
5. Slater S, Oliver RT. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000; 17: 431-9.
6. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53:68-80.
7. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintas Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer

de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 574-82.

8. Bonis J. Cribado de cáncer poblacional. *AMF* 2010; 6:480-8.

9. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13539.

10. Gooren LJ. Androgens and male aging: Current evidence of safety and efficacy. *Asian J Androl* 2010; 12:136-51.

11. Morgentaler A. Testosterone therapy for men at risk for or with history of prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2006; 7:363-9.

12. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 555-63.

13. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920-2.

14. Reder MA, Christensen IJ, Berg KD, Gruschy L, Brasso K, Iversen P. Serum testosterone level as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2011

15. Kratzik C, Womastek I, Bieglmayer C, Schatzl G, Lackner J, Freibauer C, et al. Lower serum total testosterone is associated with lymph node metastases in a radical prostatectomy cohort study. *Anticancer Res* 2011; 31:3615-8.

16. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Shimbo M, Inahara M, Komiya A, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2005; 47:308-12.

17. Andriole G, Bostwick D, Brawley OW, Gornella L, Marberger M, Montorsi F, et al. The effect of Dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of High grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol* 2010; 185: 126-31.

18. Azzouni F, Mohler J. Role of 5 α -Reductase Inhibitors in Prostate Cancer Prevention and Treatment. *Urology* 2012 Mar 23. [Epub ahead of print].

19. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170-83.

20. Rhoden EL, Averbek MA. Testosterone therapy and prostate carcinoma. *Curr Urol Rep* 2009; 10: 453-9.

21. Rhoden EL, Averbek MA, Teloken PE. Androgen replacement in men undergoing treatment for prostate cancer. *J Sex Med* 2008; 5:2202-8.