



نقش تستوسترون در پاتوژنز سرطان پروستات

ترجمه: دکتر مریم حسن بیگی

داروساز

■ مقدمه

تلاش برای یافتن نقش آندروژن‌ها در سرطان پروستات ادامه دارد. امروزه پذیرفته شده است که آندروژن‌ها به طور گسترده‌ای در تنظیم، تکثیر آپوپتوز، آنژیوژنز، متاستاز و افتراق سلولی به روش‌های مختلف نقش دارند. ارتباط هورمون‌های آندروژنی با رشد بافت پروستات پیچیده است. قطعاً پروستات بدون آندروژن‌ها رشد پیدا نمی‌کند و حتی دچار آتروفی می‌شود. وابستگی پروستات به آندروژن باعث جذاب شدن آن برای جستجو در مورد ارتباط تستوسترون با بهبود و افزایش دقت در تشخیص سرطان پروستات شده است. در طول مدت ۳۶ ماه برای تشخیص هرگونه افزایش حاد در سرطان پروستات مطالعه‌های بر روی تستوسترون انجام گرفت که با شکست مواجه شدند و حداقل ۱۶

مطالعه طولی (Longitudinal) شامل چند صد هزار مرد برای نشان دادن هرگونه ارتباط بین سرطان پروستات و سطح بالای تستوسترون در طولانی مدت به طور مداوم با شکست مواجه شد. چشم‌انداز تاریخی نشان می‌دهد که هیچ مبنای علمی برای این گمان که تستوسترون باعث پیشرفت سرطان پروستات می‌شود، وجود نداشته و ندارد. با کنار گذاشتن این موارد قدیمی اجازه پیدا می‌کنیم برای کشف فرضیه‌های جدید که ممکن است منجر به کشف ارتباطی بین تستوسترون و سرطان پروستات شود که ارزش علمی و بالینی داشته باشد. این مقاله مروری، به بررسی مجدد ارتباط بین تستوسترون و سرطان پروستات برای ساختن مفهوم جدیدی که با تاریخچه طبیعی سرطان پروستات متناسب باشد کمک می‌کند.

■ بیوستنز و متابولیسم تستوسترون

تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون، ۲ نوع از مهمترین آندروژن‌ها در مردان هستند. تستوسترون بخش عمده آندروژن در گردش خون مردان است در حالی که دی‌هیدروتستوسترون (DHT) بخش عمده آندروژن بافتی است. در مردان سالم ۹۰ درصد تستوسترون در حال گردش از لیدینگ سل‌های بیضه‌ها ترشح می‌شود، و حدود ۵ تا ۱۰ درصد تستوسترون از غده آدرنال می‌آیند. در جریان گردش خون، حدود ۴۴ درصد تستوسترون به Sex hormone-binding globulin (SHBG) باند شده حدود ۵۴ درصد اتصال ضعیفی با آلبومین داشته و تنها ۱ تا ۲ درصد آزاد هستند.

تنها ۲۵ درصد از دی‌هیدروتستوسترون توسط بیضه‌ها ترشح می‌شود. مقدار بیشتر آن که در حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد می‌باشد از تبدیل تستوسترون توسط آنزیم ۵- α ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون در بافت‌های محیطی مانند پروستات و پوست درست می‌شود. سطح سرمی تستوسترون تام (تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون) با افزایش سن کم می‌شود یعنی در زمانی که استرادیول و SHBG افزایش می‌یابند.

غلظت تستوسترون آزاد و به‌طور بیولوژیکی فرم فعال آن، به‌طور دقیق و مستقیم با روش تجزیه (Dialysis) اندازه‌گیری می‌شود که به‌خاطر نیاز به حجم نمونه بالا و وقت‌گیر بودن به ندرت در مطالعه‌های اپیدمیولوژی استفاده می‌شود. به‌هر حال، اندازه‌گیری‌های مستقیم مانند این، با شاخص تستوسترون آزاد که از طریق محاسبه با استفاده از تستوسترون تام و تستوسترون باند شده به دست

می‌آید، مرتبط هستند.

اعتبار نسبی میزان تستوسترون آزاد اندازه‌گیری شده با استفاده از سطح شاخص‌ها مورد توافق نیست. Parsons و همکاران سطح تستوسترون آزاد را با دو روش: محاسبه شده با معادله Mass action و دوم شاخص تستوسترون آزاد یا Free T (FTI) و index محاسبه و در مطالعه‌ها استفاده کردند. FTI ارتباط بیشتری با تستوسترون آزاد اندازه‌گیری شده به روش دیالیز دارد، اما به‌طور بالقوه برای تخمین سطح واقعی تستوسترون در اشخاص، کمتر قابل اعتماد است. در مقایسه با Equilibrium dialysis (استاندارد طلایی در اندازه‌گیری سطح تستوسترون آزاد) هر دو روش Mass action و FTI پتانسیل وجود خطاهایی را دارند.

■ شواهد اپیدمیولوژیک

تعداد رو به رشد مقالات منتشر شده در چند سال گذشته پیشنهاد کرده‌اند که سطح پایین تستوسترون با پیدایش ویژگی‌های نگران‌کننده در سرطان پروستات در ارتباط است. به‌عنوان مثال سطح پایین تستوسترون با درجات بالای سرطان پروستات مرتبط است (جدول ۱)، که معنی آن بیماری تهاجمی‌تر، مرحله پیشرفته‌تر پاتولوژیک و در نهایت زندگی کوتاه‌تر می‌باشد.

تعدادی از مطالعه‌ها، اما نه همه آنها، از ارتباط سطح پایین تستوسترون و امتیاز بالاتر در معیار گلیسون (GS) Gleason score گزارش داده‌اند. Zhang و همکاران دریافتند سطح تستوسترون در بیمارانی که مبتلا به تومورهایی با درجه بالا بودند نسبت به بیمارانی سرطانی با درجه‌های متوسط و

جدول ۱ - آنالیز تک متغیری ارتباط بین میزان پیش درمانی با تستوسترون و عوامل بالینی و پاتولوژیک

متغیر	Testosterone (ng/ml)			P
	Mean	Median	Range	
تشخیص				0.090
سرطان	3.90	3.725	0.90-12.7	
Not cancer	3.66	3.650	0.10-8.56	
DRE				0.806
Positive	3.89	3.670	0.09-8.56	
Negative	3.75	3.735	0.16-9.35	
Pathological Gleason score				0.030
≤6	4.21	3.95	0.90-12.7	
7-10	3.73	3.62	0.09-9.35	
Pathological differentiation				<0.010*
Well-differentiated	4.85	4.355	1.39-12.7	
Moderately differentiated	3.80	3.68	0.90-9.35	
Poorly differentiated	3.71	3.54	0.09-7.74	

* Well-differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated, or both. DRE, digital rectal examination

و همکاران انجام شد. آن‌ها تخمین زدند بیمارانی که تستوسترون پایین تری دارند، احتمال این که $GS \geq 8$ داشته باشند و نیز درصد بالایی از هسته‌های مثبت در بیوپسی نشان دهند، بیشتر است. هم‌چنین آن‌ها اشاره کرده‌اند که سطح سرومی تستوسترون آزاد ممکن است شاخص‌هایی را بیان کند که باعث ایجاد بیماری‌های تهاجمی دیگر شود اما آن‌ها به هیچ اختلاف معنی‌داری که براساس تستوسترون کلی باشد، اشاره نکردند. این یافته تعجب‌آور است. همان‌طور که تستوسترون آزاد به عنوان بیشترین

نیز نسبت به افراد سالم پایین تر است. هم‌چنین Schatzl و همکاران مشاهده کردند بین بیمارانی که کمبود نسبی آندروژن داشتند ($T > 300 \text{ ng/dl}$) و بیمارانی با آندروژن طبیعی ($T \geq 300 \text{ ng/dl}$) تفاوت شاخصی در میانگین GS وجود دارد و پیشنهاد کردند که سرطان پروستات با GS بالاتر با سطح تستوسترون پایین تر پیش از شروع درمان می‌تواند مرتبط باشد. قابل توجه است که هر دو نوع سرطان پروستات، متاستاتیک و موضعی پیشرفته، شامل این مطالعه‌ها بوده‌اند. مطالعه دیگری توسط Hoffman

BMI و SHBG است که می‌توانند روی سطح تستوسترون اثر بگذارند و در این مطالعه‌ها در نظر گرفته نشده‌اند. اغلب محققان غلظت هورمون‌های استروئیدی جنسی را در یک نقطه زمانی در میانسالی بررسی کرده‌اند و اثر یک بازه زمانی، ناشناخته مانده است. با این حال همه در آزمایشگاه‌های مشابه پردازش شده‌اند.

علت ارتباط بین سطح تستوسترون و خطر بالای بروز سرطان پروستات هنوز مورد تحقیق است. چندین فرضیه برای توضیح ارتباط بین سطح تستوسترون پایین و سرطان پیشرفته‌تر در مردان وجود دارد. تستوسترون ممکن است به طور ثانویه در یک بیماری مزمن پایین بیاید یا نتیجه یک بیماری پیشرفته دیگر باشد و یا این که سرطان پروستات آندروژن‌ها را از طریق فیدبک منفی PSA inhibin، یا DHT مهار کند.

نظریه دیگر این که در وجود تستوسترون پایین محیط هورمونی به اندازه کافی تغییر پیدا می‌کند تا رشد و ابقای بافت طبیعی پروستات را به هم بزند. زمانی که آتروفی پروستات اتفاق بیفتد، هیپرپلازی جبرانی باعث جهش سلولی و در نتیجه، سرطان پروستات تهاجمی مستقل از آندروژن می‌شود. یک توضیح برای ارتباط سرطان پروستات و میزان تستوسترون پایین، سرکوب آشکار تستوسترون توسط سرطان، از مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز است.

Miller و همکاران نشان دادند که سطح تستوسترون و گنادوتروپین‌ها بعد از عمل RP به طور مشخصی افزایش پیدا می‌کنند. مطابق نظریه Lukkarinen و همکاران این تغییرات آندوکرینی

فرم فعال تستوسترون می‌باشد، این اختلاف ممکن است به گروه‌های کوچکی از بیماران مربوط باشد. مطالعه‌های دیگر نیز ارتباط بین سطح تستوسترون پایین‌تر و بیماری پیشرفته‌تر را نشان داده‌اند. اخیراً Teloken و همکاران از برزیل، با وجود مطالعه روی یک گروه کوچک، گزارش کردند که سطح تستوسترون پایین‌تر قبل از عمل جراحی با مارژین جراحی مثبت در عمل پروستاتکتومی رادیکالی (RP) مرتبط است. همچنین نتایج مشابهی در مطالعه‌ای با گروه بزرگتری از بیماران که تحت درمان با عمل RP بوده‌اند، به دست آمد.

Massengill و همکاران در مطالعه‌ای گذشته‌نگر روی گروه بزرگی از بیماران، شامل ۸۷۹ بیمار از مکان‌های گوناگون که تحت درمان با RP بوده‌اند پارامترهای مختلف را در آن‌ها طی چند سال بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند سطح تستوسترون پیش از عمل جراحی به طور مشخص در بیماران سرطانی از نوع متاستاتیک، نسبت به آن‌هایی که سرطان پروستات محدود دارند، پایین‌تر است و سطح تستوسترون پیش از عمل به طور مشخصی با بیماری‌های اکستراپروستاتیک در ارتباط است. این یافته‌ها توسط محققان دیگر در بیماران با قومیت‌های مختلف هم تایید شده است.

در کاری مشابه، Isom Betz و همکاران نشان دادند که سطح پایین تستوسترون پیش از عمل با مراحل پاتولوژی پیشرفته‌تر در ارتباط است. در مطالعه Massengill نشان داده شد که سطح تستوسترون رابطه معکوسی با درجه تومورها دارد. محدودیت این مطالعه‌ها شامل طراحی مطالعه گذشته‌نگر، تغییرات روزانه آندروژن‌ها

دادند و نتیجه گرفتند که افزایش بیان Inhibin-a با افزایش خطر ابتلا به PSA بالا مرتبط است.

■ مطالعه‌های بافتی

آندروژن باعث تحریک سرطان پروستات، هم در مطالعه‌ها *in vitro* و هم در مطالعه‌ها *in vivo* می‌شود. در انسان افزایش خطر سرطان پروستات ممکن است وابسته به افزایش تستوسترون تولیدی از بیضه‌ها باشد. در نتیجه، در سطح بالای تستوسترون در گردش خون و با تغییرات بافتی خاص در درون پروستات، افزایش تحریک آندروژن‌ها، تنها در پروستات، دیده می‌شود.

سطح دی‌هیدروتستوسترون (DHT) در بافت چند برابر بیشتر از تستوسترون است. اما سطح سرمی آن تنها ۱۰ درصد از میزان تستوسترون کل است، به این دلیل که بیشترین میزان DHT در بافت تولید می‌شود. در درون پروستات DHT به صورت باند شده با گیرنده آندروژنی (AR) به صورت کمپلکس درون سلولی DHT-AR وجود دارد (تستوسترون نیز با AR با میل ترکیبی کمتر باند می‌شود). قابل توجه است که اعمال آندروژنی در درون پروستات توسط غلظت DHT بافتی همراه با چند عامل دیگر تعیین می‌شوند. از آن جمله میزان تستوسترون، فعالیت چندین آنزیم کلیدی، سطح آنزیم AR و کوآنزیم‌ها سطح فاکتور رشد و گیرنده‌های مرتبط و احتمالاً عوامل دیگری هستند که تاکنون شناسایی نشده‌اند. اخیراً در مطالعه‌ای دیده شده مردانی که فیناستراید دریافت می‌کنند، کمتر به سرطان پروستات دچار می‌شوند اما خطر ابتلا به تومورهای درجه بالاتر افزایش می‌یابد. احتمالاً با کاهش

بعد از عمل پروستاتکتومی ساده برای هیپریپلازی خوش‌خیم پروستات دیده نمی‌شود. مطالعه‌ها اخیر نشان داده‌اند که سطح تستوسترون، LH و FSH بعد از عمل RP افزایش پیدا می‌کند اما بعد از عمل (Transurethral resection of the) TURP (prostate) این قضیه مشاهده نمی‌شود. این نتایج پیشنهاد می‌دهند که یک یا تعداد بیشتری عامل از پروستات طبیعی یا بدخیم ایجاد فیدبک منفی در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز می‌کند. Inhibin به عنوان یک عامل مهاری انتخاب و کاندید شده است. Inhibin که محصول سلول‌های سرطانی است، مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز را سرکوب می‌کند و نتیجه آن کاهش تستوسترون است. کاهش میزان Inhibin بعد از عمل RP می‌تواند این تغییر اندوکرینی بعد از عمل را توضیح دهد. مطابق این اطلاعات، این اثر مخصوص سلول‌های سرطانی پروستات است و در عمل TURP که مخصوص BPH است، دیده نمی‌شود و نیز به میزان زیادی با درجه تومور ارتباط دارد. در مدل حیوانی و کشت سلولی، Inhibin که از بیضه‌ها و پروستات ترشح می‌شود، ترشح گنادوتربیین‌ها از هیپوفیز را مهار می‌کند.

Gosh و همکاران مشاهده کردند که سطح تستوسترون و آنزیم‌های درگیر در تولید تستوسترون بعد از پروستاتکتومی در رت افزایش پیدا می‌کند. مطالعه روی Inhibin فقط محدود به پروستات حیوانات بوده و اثرات آن در انسان به طور کم‌رنگی شناخته شده است. علاوه بر این، Risbridger و همکاران بیان Inhibin-a را در یک گروه ۱۷۴ نفری که عمل RP را انجام داده بودند، مورد بررسی قرار

پوست، اعضای جنسی و پروستات بیان می‌شود. تجویز فیناستراید که ۵ - آلفاردوکتاز نوع ۲ را مهار می‌کند باعث کاهش ۶۰ تا ۷۰ درصدی DHT در خون می‌شود. سیگنالینگ آندروژن درون پروستاتی ممکن است بیشتر به سرعت تبدیل تستوسترون به DHT توسط آنزیم نوع ۲ وابسته باشد. DHT قویترین آندروژن و متمایل‌ترین آن‌ها به گیرنده AR است. در آینده برای اندازه‌گیری میزان تستوسترون و DHT در خون و بافت و ارتباط آن‌ها با سرطان پروستات نیاز به تحقیقات بیشتری است.

■ تستوسترون و خطر سرطان پروستات

رشد پروستات و وابسته به تحریک آندروژن‌ها است. اولین مقاله در مورد ارتباط تستوسترون و سرطان پروستات در سال ۱۹۴۱ توسط Huggins منتشر شد. حداقل ۱۰ مقاله آینده‌نگر نیز بررسی شده است اما در مجموع، نتیجه حاصل از این مطالعه‌ها بی‌نتیجه بوده است. برخی از این مقاله‌ها افزایش ملایم خطر را نشان داده، و برخی کاهش خطر را نشان داده‌اند اما هیچ‌کدام ارتباط بارز و مطلق بین تستوسترون و سرطان پروستات را نشان نداده‌اند. مشکل در شرح ارتباط مثبت بین آندروژن‌های سرمی و سرطان پروستات می‌تواند تا حدودی با چنین محدودیت‌های روش شناختی توضیح داده شود. مانند قدرت محاسباتی محدود در اغلب مطالعه‌ها، تعداد نسبتاً کمی از موارد شایع اتفاق افتاده در مطالعه‌ها بعدی، (< 150 cases) تفاوت نسبتاً کم در میانگین سطح سرمی نمونه‌ها بین نمونه و شاهد (۱۰ تا ۱۵ درصد)، و مقدار بیشتری نیز اختلاف در سنجش میزان هورمون (۵

تستوسترون درون پروستاتی، فیناستراید محیطی فراهم می‌کند که تومورهای سرطانی با درجه بالا و کمتر وابسته به آندروژن رشد کنند.

در مطالعه جالب دیگری، سطح پایین تستوسترون در مردانی که به تازگی تشخیص سرطان پروستات در آن‌ها داده شده بود، با میکروسول‌های بیشتر و غلظت AR بالا و همچنین GS بالاتر مرتبط بود. همچنین مطالعه دیگری نشان داد که مردان مبتلا به سرطان پروستات، سطح آندروژن در گردش خونشان پایین‌تر است.

Noshiyama و همکاران گزارشی دادند مبنی بر این که سطح DHT درون پروستاتی به طور مشخص در مردانی که سرطان پروستات با معیار گلايسون (GS) ۷-۱۰ دارند، نسبت به کسانی که $GS \leq 6$ دارند پایین‌تر است. می‌توان گفت بهترین توضیح برای افزایش GS سرطان در آن‌هایی که فیناستراید را برای جلوگیری از سرطان پروستات مصرف می‌کنند این است که فیناستراید DHT پروستاتیک را کاهش می‌دهد. به هر حال، ظهور سرطان پروستات با گرید بالا در بیمارانی که فیناستراید دریافت می‌کردند ممکن است این فرضیه را پشتیبانی کند که کاهش DHT با بدخیم شدن تومورها در ارتباط است. گزارش‌های اخیر نشان داده‌اند که اگرچه فیناستراید ممکن است باعث برخی تفسیرهای اشتباه در مورد معیار گلايسون شود، ولی هیچ اثر هورمونی مرتبط با درمان گزارش نشده است.

در انسان ۲ نوع ایزوآنزیم از ۵ - آلفاردوکتاز وجود دارند. هر دو نوع آن تبدیل تستوسترون به DHT را کاتالیز می‌کنند. نوع ۱ در پوست و مو بیان شده و نوع ۲ در بافت‌های هدف آندروژنی مثل

تا ۱۵ درصد). به طور مشابه چند عامل دیگر مانند ساین بدن، فعالیت فیزیکی، دیابت و هیپرپلازی خوش خیم پروستات ممکن است اثرات شدیدی بر روی سطح سرمی هورمون‌ها بگذارند و با سرطان پروستات از طریق راه‌هایی که در نمونه‌ها بررسی نشده مرتبط باشند. در مطالعه‌های آینده روابط متقابل بین هورمون‌ها و عوامل دیگر باید مورد بررسی قرار گیرد تا مدلی ایجاد کنند که بیان‌کننده اثرات مشترک یا متقابل هورمون‌های سرمی و عوامل مرتبط باشد.

مطالعه‌های اخیر که بین تستوسترون آزاد و تستوسترون کلی تفکیک قائل شده‌اند، نشان داده‌اند که سطح پایین تستوسترون آزاد سرمی می‌تواند در مقایسه با مردان سالم در همان بازه سنی باعث سرطان پروستات شود.

Eaton و همکاران نتایج یک بررسی جامع‌نگر را منتشر کردند که در آن هیچ ارتباط مشخصی بین تستوسترون و خطر بروز سرطان پروستات یافت نشد. این مطالعه با آنالیز ۸ مطالعه آینده‌نگر که در مجموع شامل ۸۱۷ نمونه و ۲۱۰۷ کنترل بود، انجام گرفت.

به طور مشابه، داده‌ها از مطالعه‌ها آینده‌نگر که روی سطح تستوسترون آزاد و کلی در گردش خون به دست آمده‌اند، این فرضیه را که سطح بالای این هورمون با ابتلا به سرطان پروستات مرتبط است پشتیبانی نمی‌کند.

مطالعه‌ها اندکی ارتباط بین سطح بالای سرمی تستوسترون و سرطان پروستات را نشان داده‌اند اما در ۳ مطالعه‌ای که به طور مستقیم تستوسترون را اندازه‌گیری کرده‌اند، هیچ ارتباط مشخصی مشاهده

نشد.

با این وجود، در مطالعه‌ای افزایش بارزی در تستوسترون مشاهده شد که در آن فراهمی زیستی تستوسترون به وسیله تنظیم رگرسینون خطی تستوسترون تام برای SHBG محاسبه شد. در آخر هم چند مطالعه کاهش متوسط خطر را در برابر سطوح بالای SHBG نشان دادند. به علاوه، سطح در گردش تستوسترون و SHBG به طور معکوسی با چاقی در ارتباط هستند که به طور متناقضی با افزایش خفیف خطر سرطان پروستات مرتبط است.

چاقی با مکانیسم فیدبکی تستوسترون - هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادها، باعث کاهش در سطح SHBG و تستوسترون می‌شود. این حقیقت که چاقی عامل حمایت‌کننده‌ای برای سرطان پروستات نیست، این ایده را پشتیبانی می‌کند که تستوسترون در حال گردش عامل خطر عمده برای سرطان پروستات نیست. ارتباط هورمون‌های جنسی استروئیدی با سرطان پروستات در مردان لاغر نسبت به مردان چاق بیشتر مشهود است. احتمالاً به خاطر سوخت و ساز انسولین و بالانس هورمون‌های استروئیدی که در گروه دوم مختل شده است، این ارتباط گنگ وجود دارد.

سرطان پروستات از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان غربی بوده، و در مردان آسیایی در حال افزایش است. تفاوت‌های اپیدمیولوژیک و بیولوژیک در سرطان پروستات در بین این ۲ گروه وجود دارد. تفاوت در سطح هورمون‌ها در نژادهای مختلف باعث تفاوت در خطر بروز سرطان در افراد مختلف می‌شود. تفاوت نژادی در نسبت تبدیل درون پروستاتی تستوسترون به DHT از این فرضیه

آن‌ها کمتر از 250 ng/dL بود، نرخ سرطان ۲۱ درصد داشتند. در مقابل مردانی که تستوسترون آن‌ها بیشتر از 250 ng/dL بود، ۱۲ درصد نرخ سرطان داشتند. علاوه بر این، در مقایسه مردانی که در بازه یک سوم پایینی میزان تستوسترون بودند با آن‌هایی که در بازه یک سوم بالایی این مقدار قرار داشتند، احتمال ابتلا به سرطان بیشتر از ۲ برابر بود. ترکیب تستوسترون پایین و میزان $4/0 \text{ ng/mL}$ تستوسترون $2/0 \text{ PSA}$ هم بسیار نگران‌کننده بود و نرخ سرطان ۳۰ درصد برای آن مشاهده شده بود. یک نگاه دیگر به این نتایج این است که کاهش میزان تستوسترون و افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات در دهه‌های بالاتر سنی بیشتر مشاهده می‌شود. بررسی این مطالعه‌ها مختلف نشان می‌دهد که سرطان پروستات در مردانی که کمبود تستوسترون دارند، بسیار شایع است و کمبود تستوسترون باعث افزایش بالا رفتن GS می‌شود و نتایج درمانی ضعیفی در این مردان مشاهده می‌شود.

■ آیا تستوسترون پایین باعث سرطان پروستات می‌شود یا سرطان پروستات میزان تستوسترون را کاهش می‌دهد؟

مشاهده این وضعیت که بعد از عمل پوستاتکتومی رادیکالی میزان تستوسترون زیاد می‌شود، از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که سرطان پروستات تستوسترون را سرکوب می‌کند. به هر حال، این نکته که در طول تاریخ سرطان، همیشه تومورهای بدخیم پروستات بر روی متابولیسم و بیوسنتز آندروژن‌ها اثر می‌گذارند، ناشناخته مانده است و

به شدت پشتیبانی می‌کند که تفاوت فعالیت آنزیم ۵- α آلفا دوهکتاز در نژادهای مختلف می‌تواند تفاوت در بروز سرطان پروستات را به دنبال داشته باشد. Statin و همکاران دریافتند که با افزایش تستوسترون تام، کاهش متوسط اما قابل مشاهده‌ای در خطر بروز سرطان پروستات اتفاق می‌افتد. در مطالعه‌های مختلف روابطی بین سطح تستوسترون پیش از درمان، با مرحله سرطان پروستات بالینی و نجات بیماران، شناسایی شد که نشان می‌دهد سطح تستوسترون پیش از درمان به عنوان یک عامل پروگنوستیک برای سرطان پروستات مطرح است. اگرچه علت ارتباط مثبت بین تستوسترون پایین و سرطان پروستات ناشناخته است، نتایج ممکن است این‌گونه شرح داده شوند که سرطان پروستات بر سطح تستوسترون در بیماران اثر تضعیفی می‌گذارد. در مطالعه گذشته‌نگری در بین ۷۷ مرد هیپوگنادی با $4/0 \text{ ng/mL PSA} <$ و آزمون پروستات مثبت سرطان پروستات در ۱۴ درصد آن‌ها یافت شد. میانگین سنی این مردان تقریباً ۵۸ سال بود. در آن زمان، این نرخ سرطان چندین برابر بالاتر از هر سری مشابه بود.

مطالعه‌ها مروری اخیر نتوانسته‌اند شواهدی بر این قضیه پیدا کنند که تستوسترون باعث پیشرفت سرطان پروستات می‌شود. Morgentaler و همکاران نتایج بیوپسی از مطالعه بزرگی که شامل ۳۴۵ مرد هیپوگنادی با سطح $4/0 \text{ ng/mL PSA} <$ بود را گزارش کردند. به طور کلی نرخ سرطان تقریباً ۱۵ درصد بود. اما یافته مهم این بود که امکان مشاهده بیوپسی مثبت با کمبود شدید تستوسترون افزایش یافته بود. مردانی که سطح تستوسترون

هیچ اطلاعاتی برای مقایسه آندروژن قبل و بعد از ابتلا به سرطان در دسترس نیست تا نسبت به میزان تغییر سطح هورمون‌ها در زمان بدخیم شدن تومورها و رشد آن‌ها دیدی به ما بدهد. اگرچه چنین مقایسه‌ای در مسایل روش‌شناسی وجود دارد، از جمله اثر درمان، استرس مربوط به عمل جراحی و کاهش وزن مربوط به سرطان که بر سطح سرمی هورمون‌ها در خون، بعد از تشخیص سرطان اثر می‌گذارند.

■ تستوسترون و پیش‌آگهی سرطان پروستات

در گزارش‌های Morgentaler و همکاران، آن‌ها میزان پایین تستوسترون پیش از درمان را به عنوان شاخص در بدتر شدن پیش‌آگهی بیماری سرطان پروستات مطرح کردند. Yamamoto و همکاران ارزش پیش‌بینی میزان تستوسترون را پیش از عمل RP برای بررسی موفقیت یا شکست عمل مورد مطالعه قرار دادند. در میان ۲۷۲ مردی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، ۴۹ نفر تستوسترون $< 300 \text{ ng/dL}$ (میزانی که معمولاً به عنوان آستانه کمبود تستوسترون در نظر گرفته می‌شود). Ribeiro و همکاران نشان دادند که تستوسترون پایین‌تر، استقلال از آندروژن را نشان می‌دهد (androgen-independence)، و سن پایین‌تر به نظر می‌رسد که نتیجه‌اش بیماری تهاجمی‌تر و نیز پیش‌آگهی بدتری برای بیمار باشد. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده میزان تستوسترون بالا پیش از درمان به عنوان علامتی برای پیش‌بینی پاسخ به اندوکراین‌تراپی مطرح شد که نشان‌دهنده پیش‌آگهی خوب و مثبت در بیمارانی است که

در مرحله متاستاتیک بیماری هستند. به هر حال در این مطالعه سطح تستوسترون بالا با مراحل پیشرفته‌تر بیماری در ارتباط بود. پیشنهادی که می‌شود کرد این است که سطح تستوسترون پایین‌تر ممکن است رشد سلول‌هایی که کمتر به آندروژن وابسته هستند را القا کند و حال این سلول‌ها به محیطی که آندروژن کم دارد، عادت کرده‌اند. مطابق یک فرضیه، سلول‌های سرطانی‌ای که در محیط حاوی تستوسترون بالا رشد می‌کنند احتمالاً دارای تعداد زیادی گیرنده AR هستند، که این سلول‌ها را بسیار به آندروژن حساس کرده است. Chen و همکاران نیز تخمین زدند پاسخ به هورمون‌درمانی برای بیمارانی که سطح تستوسترون پیش از درمانشان پایین بود، ضعیف است و نیز مردانی که سطح تستوسترون بالاتر داشتند، نرخ زنده ماندن بالاتری داشتند.

برخی محققان دیگر نتایجی غیر از این را منتشر کردند که سطح تستوسترون بالاتر خطر متاستاتیک شدن سرطان را بالا می‌برد. در یک تحقیق در مردانی که با پرتو درمان می‌شدند، سطح تستوسترون بالاتر به ویژه بیش از 500 ng/dL با افزایش خطر بازگشت متاستاز مرتبط بود. تفاوت مهم این مطالعه با مطالعه قبلی در این بود که در این گروه مرحله پاتولوژیکی گفته نشده بود در نتیجه، بیمارانی ممکن بود که در مرحله وخیم‌تری باشند.

همان‌طور که Yamamoto به خوبی نشان داد تستوسترون پایین‌تر، جراحی ناموفق‌تر و نجات کمتری را به دنبال دارد. افزایش قابل توجه در سطح تستوسترون بعد از عمل در بیمارانی به خصوص در

وجود داشت). اگرچه اطلاعات اپیدمیولوژیک در مورد نقش هورمون هنوز به نتیجه نرسیده‌اند، به نظر می‌رسد عوامل ناشناخته‌ای در این رابطه دخیل هستند که هنوز کشف نشده‌اند. این دیدگاه سنتی که تستوسترون بالاتر عامل خطری برای سرطان پروستات است، اکنون شواهد کمی دارد. به طور بدیهی ما نیاز داریم از ارتباط تستوسترون و سرطان پروستات بیشتر بدانیم اما در این زمان داستان قدیمی که تستوسترون بالا سرطان پروستات را القا می‌کند عوض شده است. البته، در آینده مطالعه‌ها بیشتر با گروه‌های بزرگتری نیاز است تا مدل‌های پیش فرضی را که شامل تستوسترون پیش از درمان و فاکتورهای دیگر باشد، بسازند.

منبع

Imamoto T. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol* 2008; 15: 472-480.

آن‌هایی که میزان تستوسترون آن‌ها پیش از عمل پایین بود، مشاهده شد که پیشنهاد می‌کند شاید در این بیماران، سلول‌های سرطانی ماده‌ای می‌سازند که ترشح تستوسترون را مهار می‌کنند.

از دلایل ارتباط مثبت بین T پایین‌تر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر این است که سلول‌های سرطانی احتمالاً تولید inhibin-a می‌کنند. این اثر پارائتوپلاستیک سرطان پروستات می‌تواند برای تحقیقات بعدی جذاب باشد.

■ نتیجه‌گیری

به طور خلاصه فرضیه هورمونی یکی از مهمترین فرضیه‌ها در علت‌یابی سرطان پروستات باقی می‌ماند. برای حدود دو سوم قرن، نگرانی زیادی در این مورد وجود داشت که افزایش تستوسترون خطری برای پیدایش سرطان پروستات است (با وجود مدارک و شواهدی که برخلاف آن

