

· 综述 ·

血清睾酮水平在前列腺癌管理中的新认识

江杰,梁超,苗陈崧,王增军,邵鹏飞

南京医科大学第一附属医院泌尿外科,江苏 南京 210029

[摘要] 传统观点认为睾酮治疗会促进前列腺癌细胞的生长,所以睾酮治疗不适用于前列腺癌患者,但是最近越来越多的临床研究结果与这一传统认识相悖。目前研究表明,高内源性雄激素水平不增加前列腺癌的发病风险,也不促进前列腺癌患者的疾病进展。雄激素受体的饱和似乎可以解释这种现象;并且对于睾酮缺乏(testosterone deficiency, TD)的前列腺癌患者,睾酮治疗可以改善其生活质量。睾酮在前列腺癌生长和治疗中的作用十分复杂,还需要进一步探索。因此,本文就睾酮与前列腺癌关系的最新研究作一综述。

[关键字] 睾酮;饱和模型;睾酮缺乏症;前列腺癌

[中图分类号] R737.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1399-04

doi:10.7655/NYDXBNS20190929

The new understanding of serum testosterone level in the management of prostate cancer

Jiang Jie, Liang Chao, Miao Chenkui, Wang Zengjun, Shao Pengfei

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Traditionally, testosterone therapy can promote the growth of prostate cancer cells, so testosterone therapy is not suitable for prostate cancer patients, but the results of recent researches are contrary to the axiom. The current research indicates that the high endogenous androgen levels do not increase the incidence of prostate cancer and do not contribute to disease progression in prostate cancer patients. Androgen saturation model seems to explain this phenomenon; and for the prostate cancer patients with testosterone deficiency(TD), testosterone therapy can improve the quality of life. The role of testosterone on the growth and treatment of prostate cancer is complex, and further exploration is needed. Therefore, this article reviews the recent research on the relationship between testosterone and prostate cancer.

[Key words] testosterone; saturation model; testosterone deficiency; prostate cancer

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(09): 1399-1402]

上世纪40年代, Huggins与Hodges^[1]提出了“雄激素假说”,认为前列腺癌的“激活”是由雄激素引起,睾酮治疗会使血清雄激素升高,促进前列腺癌细胞的生长和疾病进展。但在过去十年中,越来越多的数据表明,对于睾酮缺乏(testosterone deficiency, TD)的前列腺癌患者,睾酮治疗会改善整体健康水平和生活质量,睾酮治疗很少会使前列腺癌进展^[2-3]。本文根据最新有关研究,综述睾酮治疗与前列腺癌之间的关系。

1 睾酮在前列腺癌中的作用

1%~3%的睾酮处于游离状态,游离睾酮是具有

生物活性的形式,其会被运送至前列腺细胞的胞质中,被5 α 还原酶II转为双氢睾酮,双氢睾酮与雄激素受体结合的强度约是睾酮的10倍。雄激素受体与雄激素结合后会进行结构性转变,并让雄激素进入细胞核,与染色体内相应的激素反应元件结合,影响特定基因的复制活动,产生男性激素效用,调节前列腺生长与功能,包括细胞的增殖、分化、凋亡、代谢以及分泌活性^[4]。

2 睾酮与前列腺癌发病风险的关系

有研究发现睾丸切除术或雌激素治疗转移性前列腺癌后,能减少睾酮分泌,使血清酸性磷酸酶

活性降低;注射雄激素能引起酸性磷酸酶增加,停用雄激素后酸性磷酸酶恢复到基线水平^[1]。因此他们认为,前列腺癌受体内雄激素活性的影响,雄激素被抑制时,前列腺癌细胞会停止生长,前列腺癌是由雄激素注射引起的。这个“雄激素假说”认为前列腺癌细胞的生长和血清雄激素呈线性关系,即高浓度血清雄激素导致前列腺癌的生长。

这种“雄激素假说”在最近几次回顾性研究中并没有得到验证,研究表明血清睾酮水平与前列腺大小或前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平之间没有相关性^[2-4]。因此2006年提出饱和模型^[5-6],认为前列腺癌的发生与正常浓度范围内的血清雄激素浓度的变化无关,但是在浓度非常低的情况下,前列腺癌细胞的生长对雄激素是异常敏感的。在人体外,当前列腺组织中雄激素浓度约4 nmol/L(120 ng/dL)时,雄激素受体会饱和,而在体内约8 nmol/L(240 ng/dL)就会饱和。有研究发现当睾酮<250 ng/dL时能观察到血清PSA的增加,但在睾酮>250 ng/dL时血清PSA不会增加。Warburton等^[7]发现一条饱和曲线,即在2 967例中有一个几乎相同的饱和点8 nmol/L(240 ng/dL),并且饱和点随血清睾酮浓度的增加没有进一步增长,维持在240~250 ng/dL,这些数据也符合饱和模型^[8]。

3 睾酮与前列腺癌进展的关系

前列腺癌的发生是一个多步骤的复杂过程,目前发现多种危险因素可能对前列腺癌的发生有作用,包括年龄、遗传、种族等。而睾酮在前列腺癌发生发展中的作用尚有争议,有人认为高水平的血清睾酮是前列腺癌的危险因子,而另外有些人认为正常或略高的雄激素水平并不会增加前列腺癌发病风险,低睾酮前列腺癌患者的病理分级、对内分泌治疗的反应率、疾病缓解率及预后相较于正常或偏高睾酮者更差^[9],但是就目前的研究数据而言,证据并不充分。

Roddam等^[10]对18个人群进行了纵向研究,其中包括3 886例男性前列腺癌患者和6 438例对照组男性,发现内源性雄激素水平与前列腺癌发病风险之间没有联系。Muller等^[11]对3 255例在2岁和4岁曾有过前列腺穿刺活检的男性进行前列腺癌发生率方面的研究,发现患前列腺癌的风险与血清雄激素水平无关。因此,具有较高内源性睾酮水平的男性不可能发展为前列腺癌。

Cui等^[12]对22个随机对照试验进行了Meta分

析,发现在前列腺癌中使用睾酮与安慰剂比较,差异无统计学意义。Teeling等^[13]在一项系统回顾研究中发现睾酮治疗没有增加患前列腺癌的风险。Jensen等^[14-15]发现,早期睾酮的使用不会使前列腺癌进一步恶化。Park等^[16]发现低睾酮水平与前列腺癌高级别病理分级有关。结合这些数据可以发现,高内源性睾酮或外源性雄激素治疗不会增加前列腺癌的风险。相反,有研究发现前列腺癌的风险在内源性雄激素水平低的男性中较高。同样,Agarwal等^[17]报道了10例大多是中危的前列腺癌患者,他们行前列腺癌根治术后进行了睾酮治疗,随访19个月后PSA未升高。Khera等^[18]报道了57个主要是低危、中危的前列腺癌患者,在行前列腺癌根治术后睾酮治疗36个月,随访13个月也未发现生化复发。Pastuszak等^[19]报道103例有过根治性前列腺切除术的性腺功能减退患者的睾酮治疗,其中有26例(25%)男性有复发高风险,将此队列与49例没有接受睾酮治疗的对照组进行比较,发现在中位随访期27.5个月时治疗组的PSA显著增加,对照组没有增加。尽管治疗组PSA增加,但是在对照组有更多的前列腺癌复发者。Morgentaler等^[20]报道了13例TD的前列腺癌患者的睾酮治疗案例,随访时间为30个月。其中12例是低危的前列腺癌,1例是中危的前列腺癌,没有发现前列腺癌生化复发或进一步恶化。Zhou等^[21]曾对裸鼠进行了低睾酮处理研究,发现低睾酮处理会导致雄激素生物合成基因表达的显著改变,低血清睾酮浓度会增加前列腺组织中前列腺干细胞和过渡型增殖(transit amplifying, TA)细胞的炎症反应基因组转录频率,并会导致预后较差。这些初步数据表明,血清睾酮增加不会增加前列腺癌的风险或严重程度。

中国前列腺癌诊断时较晚,中高危患者占70%~80%,易进展为预后较差的去势抵抗性前列腺癌^[22]。2016年Vvon Klot等^[23]对34例转移性去势抵抗性前列腺癌患者进行分析,中位年龄为72岁(51~86岁),平均随访时间为16.1个月(0.7~55.6个月)。所有患者均接受雄激素剥夺疗法,以游离睾酮水平(free testosterone, FT)0.5 pg/mL为临界点来区分患者。此队列的平均FT浓度为0.328 pg/mL(0.01~9.10 pg/mL),发现FT在临界点以下的患者,其肿瘤特异性生存(cancer specific survival, CSS)明显延长,因此他们认为FT水平控制应纳入雄激素剥夺疗法和第二代激素疗法中。Fiamegos等^[24]对40例曾接受过前列腺穿刺活检的患者进行第2次活检,其中诊断为高级

别上皮内瘤变14例(35%)和前列腺癌12例(占30%),发现前列腺癌患者有更高水平的FT($P=0.043$)和生物活性睾酮($P=0.049$)。所以,前列腺癌患者的睾酮治疗证据仍然不足。

4 睾酮水平在前列腺癌中的重要性

最新研究数据表明,睾酮治疗能提高血清雄激素浓度,可能在前列腺癌控制中发挥了重要作用,而低FT可能与高级别前列腺癌相关。

Song和Khera^[25]发现在体外,暴露于正常生理水平雄激素的前列腺癌细胞系,呈生长抑制模式,在体内使用雄激素刺激人前列腺癌细胞LNCaP移植瘤,同样发现前列腺癌呈抑制生长模式。Chuu等^[26]发现负荷LNCaP移植瘤的裸鼠在低雄激素下,癌细胞快速生长。当睾酮颗粒植入小鼠,达到超生理睾酮水平时,肿瘤也呈抑制生长模式。这种现象的可能解释是,雄激素过高可以抑制细胞中DNA的再次启动以高表达雄激素受体,并诱导细胞快速分裂的双链DNA断裂。Velho等^[27]认为,去势抵抗性前列腺癌细胞在低雄激素浓度下能自我调节以增加雄激素受体的表达。Capogrosso等^[28]发现了FT水平与前列腺癌(Grade Group 5)相关的证据,在846例低危至中危的前列腺癌患者中,在行根治性前列腺切除术的前一天对FT水平进行测定,并根据Gleason分级将患者进行分组。他们发现血清总睾酮水平和前列腺癌(Grade Group 5)呈U型非线性关系,即在最低和最高的总睾酮水平时提示有更多高危的侵袭性前列腺癌患者,表明总睾酮水平与前列腺癌患者术后发现高危前列腺癌分级之间存在显著相关性,并且他们认为这种U型非线性关系并不比Gleason分级差。

在国内,滕志刚等^[29]曾连续监测45例行内分泌治疗的前列腺癌患者的FT水平,发现FT监测可以指导临床用药,明显提高患者生活质量,减少长期雄激素抑制所产生的不良反应。目前临床上以睾酮水平 <50 ng/dL作为评判去势的标准,前列腺癌睾酮管理中国专家共识曾将睾酮水平 20 ng/dL作为判断前列腺癌治疗预后及生存获益的观察点。虽然只是初步数据,但可以发现睾酮在前列腺癌中所起的作用和控制睾酮水平的重要性。

5 睾酮治疗在前列腺癌中的应用

最近研究表明:①TD对健康及生活质量有显著影响;②睾酮治疗可减轻TD的不良反应,如肥胖、代谢综合征和性功能障碍等;③高水平的内源性雄

激素不增加前列腺癌的风险和严重程度;④睾酮治疗不会增加前列腺癌的风险或严重程度;⑤雄激素对前列腺细胞的影响有饱和效应^[7]。所以对合并TD的前列腺癌患者来说,合适的睾酮治疗是必要的。

在2014年,Khera等^[30]制定了前列腺癌患者睾酮治疗的标准:①应确认临床病史与TD实验室诊断一致;②临床医生需证实睾酮治疗是安全的;③患者必须知情同意;④临床医生需确认有无禁忌证(如红细胞增多症);⑤PSA应处于低水平;⑥临床医生必须告知患者前列腺癌是可能复发的;⑦睾酮用于治疗前列腺癌复发或高风险进展的前列腺癌患者时需谨慎;⑧不建议睾酮治疗与雄激素剥夺疗法同时进行。由于对睾酮治疗前列腺癌的认识是不断发展的,临床医生可以根据这些标准,为前列腺癌患者选择合适的睾酮治疗方案。

传统观念认为,高FT水平会提高前列腺癌的发病风险,导致较差预后。但最新研究发现,使用睾酮治疗不会增加前列腺癌发展风险,也不会加重其严重程度。反而对于那些合并有TD的前列腺癌患者来说,睾酮治疗不仅不会导致前列腺癌进展,还能减轻TD的不良反应,从而改善患者的生活质量。其中,血清总睾酮水平和前列腺癌呈U型非线性关系和饱和模型这两个理论最有循证医学依据。但是目前的研究数据还不能证明这两个理论适合所有人群,并且也没有准确数据支持饱和模型的具体饱和数值。所以,睾酮与前列腺癌之间的关系十分复杂,需要各国研究者进一步探索。

【参考文献】

- [1] Nelson WG. Commentary on huggins and hodges: "studies on prostatic cancer"[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 186-187
- [2] Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis[J]. *BJU Int*, 2016, 118(5): 731-741
- [3] Dias JP, Melvin D, Shardell M, et al. Effects of transdermal testosterone gel or an aromatase inhibitor on prostate volume in older men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1865-1871
- [4] Mahmoud M, Rahim H, Celik M, et al. Is there an association between serum prostate-specific antigen values and serum testosterone levels in healthy men? [J]. *Korean J Urol*, 2014, 55(7): 465-469
- [5] Morgentaler A, Traish A. The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential [J]. *Sex Med Rev*, 2018(18): 30040-30044

- [6] Davidson E, Morgentaler A. Testosterone therapy and prostate cancer[J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43(2): 209-216
- [7] Warburton D, Hobough C, Wang G, et al. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(6): 878-881
- [8] Dupree JM, Langille GM, Khera M, et al. The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(9): 526-530
- [9] 张振声, 孙颖浩, 许传亮. 睾酮和前列腺癌关系研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2007, 27(3): 306-310
- [10] Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(3): 170-183
- [11] Muller RL, Gerber L, Moreira DM, et al. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the reduction by dutasteride of prostate cancer events trial [J]. *Eur Urol*, 2012, 62(5): 757-764
- [12] Cui Y, Zong H, Yan H, et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014, 17(2): 132-143
- [13] Teeling F, Raison N, Shabbir M, et al. Testosterone therapy for high-risk prostate cancer survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Urology*, 2019, 126: 16-23
- [14] Jensen CF, Fode M, Østergren P, et al. Testosterone replacement therapy for hypogonadism in men with prostate cancer [J]. *Ugeskr Laeger*, 2017, 179(9): V10160711
- [15] Baillargeon J, Kuo YF, Fang X, et al. Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer [J]. *J Urol*, 2015, 194(6): 1612-1616
- [16] Park J, Cho SY, Jeong SH, et al. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy [J]. *BJU Int*, 2016, 118(2, SI): 230-235
- [17] Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer [J]. *J Urol*, 2005, 173(2): 533-536
- [18] Khera M, Grober ED, Najari B, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy [J]. *J Sex Med*, 2009, 6(4): 1165-1170
- [19] Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy [J]. *J Urol*, 2013, 190(2): 639-644
- [20] Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett RA, et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer [J]. *J Urol*, 2011, 185(4): 1256-1260
- [21] Zhou Y, Copeland B, Otto-Duessel M, et al. Low testosterone alters the activity of mouse prostate stem cells [J]. *Prostate*, 2017, 77(5): 530-541
- [22] 徐浩翔, 成功, 祁峰, 等. 体检筛查前列腺癌与临床诊断前列腺癌的单中心数据分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2): 250-252
- [23] Von Klot CA, Kuczyk MA, Boeker AA, et al. Role of free testosterone levels in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line therapy [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 22-28
- [24] Fiamegos A, Varkarakis J, Kontraros MA, et al. Serum testosterone as a biomarker for second prostatic biopsy in men with negative first biopsy for prostatic cancer and PSA > 4 ng/mL, or with PIN biopsy result [J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(5): 925-931
- [25] Song WT, Khera M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells *in vitro* [J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(6): 864-868
- [26] Chuu CP, Hiipakka RA, Fukuchi, et al. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2082-2084
- [27] Velho PI, Carducci MA. Investigational therapies targeting the androgen signaling axis and the androgen receptor and in prostate cancer - recent developments and future directions [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(10): 811-822
- [28] Capogrosso P, Ventimiglia E, Moschini MA, et al. Testosterone levels correlate with grade group 5 prostate cancer: another step toward personalized medicine [J]. *Prostate*, 2017, 77(2): 234-241
- [29] 滕志刚, 吕栋, 毛东方. 血清睾酮监测在前列腺癌内分泌治疗中的应用研究 [J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(32): 11
- [30] Khera M, Crawford D, Morales A, et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 115-123

[收稿日期] 2018-12-13