

¿La disminución en la testosterona sérica es una causa de cáncer de próstata? La hipótesis de Prehn 10 años después

Carlos Pérez-Martínez^a, Ana Puigvert Martínez^b e Irma Beatriz Vargas Díaz^a

^aCentro de Urología Avanzada (CUrA®). Cd. Delicias. Chihuahua. México.

^bInstituto de Andrología y Medicina Sexual (IANDROMS). Barcelona. España.

RESUMEN

Recientemente el Dr. Álvaro Morales ha revisado la publicación del Dr. Richmond T. Prehn, que en 1999 propone un concepto para explicar por qué a menor testosterona sérica más cáncer prostático (CaP). Hacemos una revisión de su trabajo al que hemos llamado “la hipótesis de Prehn” y que se basa en 2 conceptos: *a*) la hiperplasia compensadora, y *b*) el efecto bifásico de los andrógenos. Se repasan los conceptos modernos de la interrelación que guardan los bajos valores de testosterona y la mayor severidad del CaP. Se concluye que la evidencia científica disponible relaciona los bajos valores de testosterona, más que los valores elevados, como causa de alteraciones celulares relacionadas con los receptores androgénicos, impidiendo el correcto funcionamiento de los mecanismos de regulación de la proliferación celular prostática, que eventualmente provocan carcinogénesis en dicha glándula. Probablemente, estos mecanismos se mantendrían operativos si el valor de andrógenos fuera suficiente para su funcionalidad durante la vida madura. Se sugiere la posibilidad de que la terapia temprana de reemplazo hormonal con testosterona, podría disminuir, no solamente la prevalencia de CaP, sino también de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, entre otras.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Testosterona. Reemplazo hormonal con testosterona. Riesgo. Prevención.

ABSTRACT

Is a decrease in seric testosterone a cause of prostate cancer? The Prehn hypothesis 10 years later

Dr. Álvaro Morales has reviewed the paper published in 1999 by Dr. Richmond T. Prehn who proposes an explanation for the observation that with low Testosterone there is more Prostate Cancer. We had named his concept the “Prehn Hypothesis” and reviewed the 2 fundamental bases of the hypothesis: *a*) Compensatory Hyperplasia and; *b*) Biphasic Action of Androgens. We review the current concepts on the relationship between low testosterone levels and the more aggressive prostate cancer. Our conclusions are that the scientific evidence available today shows that low testosterone levels, rather than high ones, cause cellular disturbances associated with androgen receptors, thus preventing the prostate cell proliferation regulatory mechanisms from functioning normally and eventually causing prostate carcinogenesis. These mechanisms would possibly remain working normally, if the androgens level were sufficient for cellular functions. We suggest the possibility of a decrease in the prevalence of prostate cancer using early testosterone replacement, which may also decrease the incidence of other diseases, including cardiovascular disease and metabolic syndrome.

Key words: Prostate cancer. Testosterone. Testosterone replacement therapy. Prevention. Risk.

Correspondencia: Dra. A. Puigvert Martínez.
Instituto de Andrología y Medicina Sexual (IANDROMS).
Bonanova, 69, 1.ª planta. 08017 Barcelona. España.
Correo electrónico: anapuigvert@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La controvertida relación causa-efecto entre los valores elevados de testosterona (T) y cáncer de próstata (CaP) ha retrasado el uso temprano de este recurso médico. Los mitos y temores de los clínicos sólo se pueden resolver con un análisis fresco de buenos y nuevos estudios que aclaren nuestras dudas¹.

En sus primeras publicaciones de este siglo, el doctor Álvaro Morales (Kingston, Canadá) ha revisado la interesante hipótesis del doctor Richmond T. Prehn (Washington, Estados Unidos) que relaciona los bajos valores de T con el desarrollo del CaP². Este concepto, a casi 10 años de su publicación, aún no ha sido descartado ni comprobado. En el presente artículo de revisión, se hace un breve repaso y actualización bibliográfica de la que hemos llamado “la hipótesis de Prehn”.

ESTADO ACTUAL

El acceso generalizado a los servicios de salud, las mejores condiciones sanitarias y el control más eficaz de las infecciones han aumentado la esperanza de vida, lo que representa un mayor número de personas requiriendo servicios especiales de salud, sobre todo en los países desarrollados^{3,4}.

La declinación sérica de los andrógenos con la edad^{5,6} produce síndrome de deficiencia de testosterona y puede afectar a 1 de cada 200 varones⁷, provocando gran impacto en la calidad de vida de los varones que lo presentan⁸, incluyendo cambios en la vida sexual⁹, la composición corporal¹⁰⁻¹², la resistencia a las infecciones, en la fuerza muscular, la resistencia ósea^{13,14} y eleva hasta 3,3 veces la probabilidad de enfermedad coronaria y muerte¹⁵. Igualmente, los valores séricos de T también modifican los valores del antígeno prostático específico (PSA, *prostatic specific antigen*)^{16,17}.

A casi 10 años de la publicación del doctor Richmond T. Prehn¹⁸, de la Universidad de Washington, aún no se ha encontrado una relación causa-efecto entre la administración de T y el CaP, y esto sigue causando confusión y preocupación entre los clínicos^{1,19-21}.

HIPÓTESIS DE PREHN

Prehn¹⁸ propone un concepto revolucionario que explica por qué a menor T sérica hay más CaP, y escribió: “contrario a la opinión prevalente, la declinación androgénica, más que los altos valores de andrógenos,

probablemente contribuye de mayor manera a la carcinogénesis de la próstata humana y que la suplementación androgénica podría, tal vez, disminuir la incidencia de esa enfermedad”. Por otro lado, hoy día no hay, y nunca ha habido, una base científica que certifique la creencia de que la T estimula el crecimiento del CaP; es un mito médico que data desde 1941²².

Se ha observado que la T sérica disminuye del 0,25 al 0,4% anualmente mientras que la incidencia del CaP se eleva simultáneamente²³, lo que es contrario a la creencia común que relaciona los altos valores de T con el CaP. Además, cuando se descubre CaP en pacientes con hipogonadismo, éste es más agresivo que en los varones eugonadales de la misma edad^{24,25}, interesante hallazgo contrario al concepto común.

Morgentaler y Rhoden²⁶ han reportado que la probabilidad de CaP en hipogonadales con valores séricos de PSA ≤ 4 ng/ml, es del 21%, comparados con el 12% de los eugonadales con la misma cifra de PSA. La disminución en la dehidrotestosterona (DHT) intraprostática según grado de agresividad tumoral, durante el bloqueo androgénico de pacientes con CaP, es menos notable en varones con puntuación Gleason de 7-10, que en varones con puntuación Gleason < 6 ²⁷; asimismo, la DHT intraprostática es menor en varones con Gleason de 7-10, que en varones con Gleason < 6 ²⁸, es decir, a menor T CaP más severo.

Igualmente, y contrario a la creencia moderna, el bajo valor de T sérica es un predictor independiente y significativo de falla del PSA después de prostatectomía radical en pacientes con CaP localizado u órgano confinado²⁹. La hipótesis de Prehn concuerda con lo antes expuesto, explicando que es la caída en los andrógenos séricos, más que su elevación, la que induce la oncogénesis prostática¹⁸. Esto se basa en los conceptos de la hiperplasia compensadora y en la función bifásica de los andrógenos.

Hiperplasia compensadora

La declinación androgénica que sucede con la edad, provoca atrofia prostática al deteriorar a las células epiteliales³⁰, que puede revertirse al restablecer los andrógenos tempranamente³¹.

Hay focos de “células sobrevivientes” menos dependientes de los andrógenos, que provocan un crecimiento o hiperplasia compensadora, con el fin de mantener el volumen prostático, produciendo una nueva generación celular mejor adaptada a los valores bajos de andrógenos. Estos focos celulares continúan con la selección celular, cada vez mejor adaptada a resistir la atrofia por la declinación androgénica, manteniendo focos de hiperplasia cada vez más susceptibles a la oncogénesis¹⁸. Los Dres. Emmanuel Farber y Harry

Rubin han explicado esto como un mecanismo de “respuesta celular adaptativa clonal constitutiva”, que puede incluir hipometilación de algunos genes y amplificación genética, entre otros cambios celulares³².

Este proceso es observado en el CaP avanzado, cuando progresa del CaP andrógeno dependiente al CaP andrógeno independiente; así la hipótesis de Prehn, publicada hace 10 años, concuerda con los trabajos de Morgentaler y Rhoden²⁶, quienes calculan el doble de probabilidad de CaP en varones con valores bajos de andrógenos, comparados con varones eugonadales; también coincide con Nishiyama et al^{27,28}, que reportan disminución en la DHT en el CaP agresivo y menor respuesta al bloqueo androgénico de estos pacientes, y en el trabajo de Yamamoto et al²⁹, quienes muestran el bajo valor de T sérica como predictor de falla después de prostatectomía radical. La hiperplasia compensadora precede al cáncer, en la medida que los sistemas de reparación y mantenimiento genético tienen mala función³³, y se van perdiendo o inactivando, hasta llegar finalmente a un fenotipo mutante que logra establecer el cáncer³⁴.

Así, la hiperplasia compensadora provocada por la adaptación clonal de las células prostáticas y la mayor susceptibilidad a la oncogénesis es, en buena medida, la respuesta celular a la declinación androgénica.

Acción bifásica de los andrógenos

La oncogénesis puede iniciarse como respuesta a la disminución de los andrógenos, sin embargo Sonnenschein et al³⁵ han demostrado un efecto bifásico de la T, no observado con los estrógenos y la progesterona. A bajas concentraciones, la T ha promovido el crecimiento de líneas celulares de CaP en cultivos de tejidos, pero este efecto ha sido revertido a altas concentraciones de T. Esto se puede explicar parcialmente por los trabajos de Zhou et al^{36,37}, que han demostrado que el receptor esteroideo coactivador es un coactivador nuclear del receptor androgénico y se requiere para el crecimiento celular prostático y su supervivencia normal. Sin embargo, se ha encontrado sobreexpresado en múltiples tumores, como el CaP, incluso actuando por una vía independiente del andrógeno.

Los resultados de Sonnenschein et al³⁵ hacen suponer que los valores normales de T, pueden no ser los responsables del crecimiento prostático, y que pueden funcionar como un inhibidor de factores intrínsecos de crecimiento prostático. Ellos han demostrado que altos valores de T pueden “apagar” los mecanismos de crecimiento en células neoplásicas.

Geck et al³⁸ han estudiado los genes dependientes del andrógeno relacionados con el mecanismo de

“apagado” de la proliferación celular en la próstata, estos genes del receptor androgénico sólo responden dentro de ciertos valores de andrógeno. Algunos de estos genes se han encontrado en el cromosoma 13locus BRCA2-Rb1³⁹ y en el cromosoma 1q21.3 (gen *AlbZIP*)⁴⁰. Berger et al⁴¹ han demostrado que la sobreexpresión del gen *Her-2/neu (c-ErbB2)* que ocurre al suprimir los andrógenos, reactiva el receptor androgénico provocando proliferación celular prostática, lo cual se revierte al administrar andrógenos.

Es interesante observar la posible relación que guarda la próstata con el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. En 1998 Miller et al⁴² reportaron elevación de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), el estradiol y la T en 63 pacientes, después de prostatectomía radical y sin correlación con el estadio patológico. Madersbacher et al⁴³ reportaron también elevación de la T, la LH y la FSH en 49 varones 12 meses después de prostatectomía radical, pero no en 51 varones después de resección trans-uretral; además, ellos sí encontraron mayor impacto en el eje hipotálamo-hipófisis a mayor grado del CaP. El mismo grupo estudió el valor sérico de la folistatina y activina A en 167 varones con hiperplasia prostática y 138 con CaP. La folistatina y la activina A son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta y se ha observado que afectan la proliferación celular de múltiples tejidos humanos. La folistatina se une a la subunidad beta de la activina A y así revierte su efecto. Este sistema regulador folistatina-activina A parece jugar un papel en la carcinogénesis. La importante correlación del cortisol con la folistatina en CaP e hiperplasia benigna de la próstata, y la correlación de la folistatina y el PSA en el CaP parece indicar una coherencia regulatoria. La habilidad de la activina A y la folistatina para modular la producción hipofisaria de FSH, la correlación de la activina A con el estradiol y de la folistatina con la T implica un posible papel endocrino en la próstata⁴⁴.

De estos estudios se desprende la idea de que en realidad la próstata es un órgano paracrina-endocrino, con un complejo sistema de autorregulación del crecimiento, mediante la inhibición-facilitación de la producción de andrógenos, y que probablemente funcione de manera ineficaz en el CaP. Esto ha sido explicado por Morgentaler⁴⁵ como el efecto de “saturación” del sustrato por la T, como ocurre en todos los sistemas biológicos.

El efecto bifásico de la T de encender o apagar los mecanismos de proliferación celular, dependiendo de su concentración, puede ser la clave que explique la íntima relación que guardan los bajos valores de T y la mayor severidad del CaP.

CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible no concuerda con el viejo mito que relaciona los valores altos de T y el CaP, como mecanismo causa-efecto. Más aún, esta evidencia provoca la sospecha de que los bajos valores de T, más que los valores elevados, causa alteraciones celulares relacionadas con los receptores androgénicos, que impiden un correcto funcionamiento de los mecanismos de regulación de la proliferación celular prostática. Probablemente, estos mecanismos se mantendrían operativos si el valor de andrógenos fuera suficiente para lograr la “saturación” prostática y sostener su funcionalidad⁴⁵.

Esta interesante idea proporciona bases para nuevos estudios controlados⁴⁶, en los que pueda evaluarse la prevalencia del CaP en individuos con valores bajos, o “bajos normales”, de T, tratados con reemplazo hormonal comparados con la población general y con los hipogonádicos sin tratamiento.

Es fascinante la posibilidad de disminuir, con terapia temprana de reemplazo hormonal, no solamente la prevalencia de CaP sino también de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis y diabetes³⁷⁻⁴⁹, y posiblemente los estados de demencia⁵⁰⁻⁵². Y que en pocos años posiblemente emigremos del tratamiento con T a la prevención con T, en nuestros pacientes varones.

Bibliografía

- Morales A. Testosterone and prostate health: debunking myths demands evidence, caution and good clinical judgment. *Eur Urol*. 2006;50:895-7.
- Morales A. Testosterone deficiency syndrome in males: science and POLITICS. *Eur Urol*. 2007;6:851-9.
- Lunenfeld B, Gooren L. Aging men – challenges ahead. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of men's health*. London: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 3-14.
- Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *The Aging Male*. 2002;5:129-38.
- Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*. 2000;163:705-12.
- Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*. 2000;38:655-62.
- Morales A, Tenover JL. Androgen deficiency in the aging male: when, who, and how to investigate and treat. *Urol Clin North Am*. 2002;29:975-82.
- Moncada I. Testosterone and men's quality of life. *Aging Male*. 2006;9:189-93.
- Guay AT. Testosterone and erectile physiology. *Aging Male*. 2006;9:201-6.
- Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, Hancock BW, Eastell R, Davies HA, et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3476-82.
- Munzer T, Harman SM, Hees P, Shapiro E, Christmas C, Bellantoni MF, et al. Effects of GH and /or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3604-10.
- Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, Hancock BW, Eastell R, Davies HA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2647-53.
- Pérez MC, Ureta SS, Vargas DIM, Fragas R, Torres LO, Silva HJM. El Síndrome de andropausia: ¿qué es?, ¿cómo se trata?, ¿a quién? Guía práctica de diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Urol*. 2003;63:65-74.
- Raisz LG. Osteoporosis and the aging male. *The Aging Male*. 1999;2:223-7.
- Turhan S, Tulunay C, Gulec S, Ozdol C, Kilickap M, Altın T, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis*. 2007;18:159-62.
- Heaton JP, Morales A. Testosterone values may alter the interpretation of serum PSA determination (abstract 628). *J Urol*. 2004;171:167.
- Pérez-Martínez C, Vargas-Díaz IB, Cisneros-Castolo M. Hypogonadism in patients with erectile dysfunction (ED) complains. Does the age modify the testosterone (T) blood level? (abstract 179). *The Aging Male*. 2006;9:50.
- Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res*. 1999;59:4161-4.
- Brand TC, Canby-Hagino E, Thompson IM. Testosterone replacement therapy and prostate cancer: a word of caution. *Curr Urol Rep*. 2007;8:185-9.
- Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Ger Soc*. 2003;51:101-15.
- Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol*. 2002;41:113-20.
- Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol*. 2006;50:935-9.
- Schatzl G, Brossner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The prostate study group of Austrian Society of Urology. *Urology*. 2000;55:397.
- Hoffmann MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol*. 2000;163:824-7.
- San Francisco IF, Regan MM, de Wolf WC, Olumi AF. Hypogonadism is associated with lower prostate specific antigen, later diagnosis and poorly differentiated prostate cancer: Implications for a lower screening threshold (abstract 629). *J Urol*. 2004;171:167.
- Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*. 2006;68:1263-7.
- Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, Wako K, Takahashi K. The change in the dihydrotestosterone level in the prostate before and after androgen deprivation therapy in connection with prostate cancer aggressiveness using the Gleason score. *J Urol*. 2007;178:1282-9.
- Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, Suzuki K, Takahashi K. Association between the dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score. *J Urol*. 2006;176:1387-91.
- Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;52:696-701.
- Shabishg A, Tanji N, D'Agati V, Burchardt M, Rubin M, Goluboff ET, et al. Early effects of castration on the vascular system of the rat ventral prostate gland. *Endocrinology*. 1999;140:1920-6.
- Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res*. 1997;3:2507-11.
- Farber E, Rubin H. Cellular adaptation in the origin and development of cancer. *Cancer Res*. 1991;51:2751-61.
- Prehn RT. The inhibition of tumor growth by tumor mass. *Cancer Res*. 1991;51:2-4.
- Prehn RT. Cancers beget mutations versus mutations beget cancers. *Cancer Res*. 1994;54:5296-300.
- Sonnenschein C, Olea N, Pasanen M, Soto A. Negative controls of cell proliferation: human prostate cancer cells and androgens. *Cancer Res*. 1989;49:3474-81.
- Zhou G, Hashimoto Y, Kwak I, Tsai SY, Tsai MJ. Role of the steroid receptor coactivator SRC-3 in cell growth. *Mol Cell Biol*. 2003;23:7742-55.

37. Zhou HJ, Yan J, Luo W, Ayala G, Lin SH, Erdem H, et al. SRC-3 is required for prostate cancer cell proliferation and survival. *Cancer Res.* 2005;65:7976-83.
38. Geck P, Szelei J, Jiménez J, Lin TM, Sonnenschein C, Soto AM. Expression of novel genes linked to the androgen-induced proliferative shutoff in prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997;63:211-8.
39. Geck P, Szelei J, Jiménez J, Sonnenschein C, Soto AM. Early gene expression during androgen-induced inhibition of proliferation of prostate cancer cells: a new suppressor candidate on chromosome 13, in the BRCA2-Rb1 locus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;68:41-50.
40. Qi H, Fillion C, Labrie Y, Grenier J, Fournier A, Berger L, et al. AIBZIP, a novel bZIP gene located on chromosome 1q21.3 That is highly expressed in prostate tumors and of which the expression is up-regulated by androgens in LNCaP human prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002;62:721-33.
41. Berger R, Lin DI, Nieto M, Sicinska E, Garraway LA, Adams H, et al. Androgen-dependent regulation of Her-2/neu in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66:5723-8.
42. Miller LR, Partin AW, Chan DW, Bruzek DJ, Dobs AS, Epstein JI, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol* 1998;160,449-53.
43. Madersbacher S, Schatzl G, Bieglmayer C, Reiter WJ, Gassner C, Berger P, et al. Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic-pituitary-gonadal hormone axis. *Urology.* 2002;60:869.
44. Deix T, Planz B, Madersbacher S, Caspers HP, Oltean H, Schatzl G, et al. Association of PSA, testosterone, folistatin, actin and cortisol serum levels in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; Suppl 2:85.
45. Morgentaler A. Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol.* 2007;52:623-5.
46. San Francisco IF, Regan MM, de Wolf WC, Olumi AF. Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol.* 2006;175:1341-6.
47. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 2:S56-8.
48. Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes.* 1994;43:212-9.
49. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care.* 2004;27:861-8.
50. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology.* 2001;57:80-8.
51. Janowsky JS, Chávez B, Orwoll E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci.* 2000;12:407-14.
52. Cherrier MM, Craft S, Matsumoto AH. Cognitive changes associated with supplementation of testosterone or dihydrotestosterone in mildly hypogonadal men: a preliminary report. *J Androl.* 2003;24:568-76.