

Substituční terapie testosteronem u pacienta s nádorovou duplicitou včetně karcinomu prostaty a hypogonadismem po oboustranné orchiektomii

Testosterone replacement therapy in a patient with synchronous tumors including prostate cancer and hypogonadism after bilateral orchiectomy

Marek Broul^{1,2}, Lucie Radovnická³, Jan Schraml⁴, Martin Hlavička⁴, Maksim Falion⁴, Filip Cihlář⁵, Libor Zámečník^{6,7}

¹Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Litoměřice, o. z.

³Interní oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁴Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁵Radiologická klinika Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁶Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

⁷Sexuologický ústav VFN Praha

Došlo: 26. 4. 2023

Přijato: 11. 5. 2023

Kontaktní adresa:

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM
Sexuologické oddělení Masarykovy nemocnice
v Ústí nad Labem
Stará ulice 1799/1
400 01 Ústí nad Labem
e-mail: marek.broul@kzcr.eu

Střet zájmů: Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Broul M, Radovnická L, Schraml J, Hlavička M, Falion M, Cihlář F, Zámečník L. Substituční terapie testosteronem u pacienta s nádorovou duplicitou včetně karcinomu prostaty a hypogonadismem po oboustranné orchiektomii.

V článku předkládáme kazuistiku pacienta, který vyhledal lékaře pro chronické bolesti varlete. V průběhu vyšetřování u něj byla nalezena nádorová duplicita – karcinom ledviny a prostaty. Oba nádory byly úspěšně odoperovány. V dalším průběhu mu musela být provedena oboustranná orchiektomie pro suspektní nález ve varlatech. Dle ultrazvuku a klinického nálezu bylo pravé varle zmenšené,

uvnitř jeho parenchymu nejasný heteroechogenní nález. V levém varleti při jeho horním pólu byl nalezen na ultrazvuku suspektní hypoechogenní parenchym. Pro nález odpovídající sekundárnímu hypogonadismu, jsme po domluvě s pacientem, nasadili substituční terapii testosteronem (testosterone replacement therapy TRT). Vzhledem k diagnóze karcinomu prostaty je ovšem nutná dispenzarizace a pečlivé sledování včetně vyšetření prostaty přes konečník, odběrů prostatického specifického antigenu (PSA), testosteronu, jaterních testů, krevního obrazu, ultrazvukového vyšetření orgánu urogenitálního traktu a počítačové tomografie (CT). Substituce testosteronem u pacientů po léčbě pro karcinom prostaty je za určitých podmínek možná a bezpečná léčba sekundárního hypogonadismu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Substituční terapie testosteronem, nádorová duplicita, karcinom prostaty, karcinom ledviny, orchiektomie, sekundární hypogonadismus.

SUMMARY

Broul M, Radovnická L, Schraml J, Hlavička M, Falion M, Cihlář F, Zámečník L. Testosterone replacement therapy in a patient with synchronous tumors including prostate cancer and hypogonadism after bilateral orchiectomy.

We present a case report of a patient who visited a physician because of chronic testicular pain. During the investigation, he was found to have two synchronous tumors – carcinoma of the kidney and prostate. Both tumors were successfully removed. He had to undergo a bilateral orchiectomy in the follow-up due to a suspicious finding in his testicles. For secondary hypogonadism, we started testosterone replacement therapy after discussion with the patient. Due to his prostate cancer, ongoing medical care and close follow-up including DRE (digital rectal examination), PSA, testosterone, liver function tests, blood counts, ultrasounds and CT scans are necessary. Testosterone replacement in patients after treatment for prostate cancer is a possible and safe treatment of secondary hypogonadism under certain conditions.

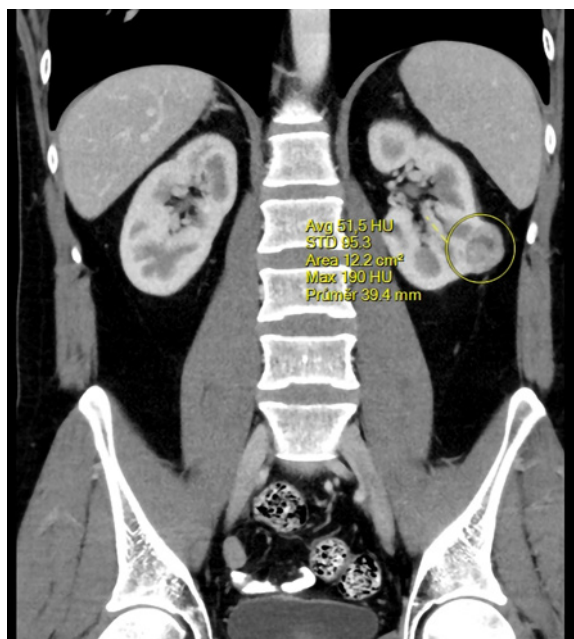
KEY WORDS

Testosterone replacement therapy, synchronous tumors, prostate cancer, renal cancer, orchiectomy, secondary hypogonadism

.....

ÚVOD

Pacient poprvé navštívil sexuologa v roce 2017 pro potíže s chronickými bolestmi varlat po pádu a nárazu do skrota. Pacientovi bylo v době první návštěvy 40 let. Kromě ruptury Achillovy šlachy v anamnéze byl zcela zdravý a s ničím se neléčil. Úraz skrota se stal v roce 2015. Vzhledem k chronicitě potíží a nejasnému nálezu na levém varleti (dle ultrazvukového nálezu urolog popsal mnohočetné rozšířené cévy v nadvarleti a kolem varlete) byl indikován k operační revizi. Předoperační biochemické vyšetření včetně tumorových markerů (Human chorionic gonadotropin – betahCG, alfa fetoprotein – AFP a laktát dehydrogenáza – LD) a prostatického specifického antigenu (PSA) bylo v normě. Při operaci byly nalezeny dva appendixy testis a rozšíření žil semenného provazce. Byla provedena excize obou appendixů a podvaz varikózních žil levého semenného provazce. Histologické vyšetření potvrdilo klinickou diagnózu appendix testis. Po sedmi měsících, při jedné z dalších pooperačních kontrol, pacient referoval přetrvávání bolestí, proto byl opět indikován k celkovému přehledu stavu včetně CT břicha (Obr. 1). Na CT byl vedlejším nálezem tumor levé ledviny – expanze velikosti 21 × 26 × 30 mm. Krevní odběry byly zcela v normě. Byla provedena resekce tumoru ledviny pomocí robotického systému da Vinci. Histologie prokázala světlobuněčný adenokarcinom ledviny, grade podle Furhmannové II/IV, pT1a. Následně byl pacient sledován na urologické ambulanci včetně odběrů PSA. V průběhu následujících dvou let došlo k postupnému nárůstu PSA na 1,534 µg/l a poklesu poměru free/total PSA (f/t PSA) na 13,69 %. Pro nález postupné elevace PSA a klesajícímu poměru f/t PSA byl pacient indikován k biopsii prostaty. Histologie potvrdila adenokarcinom prostaty – 12 válečků

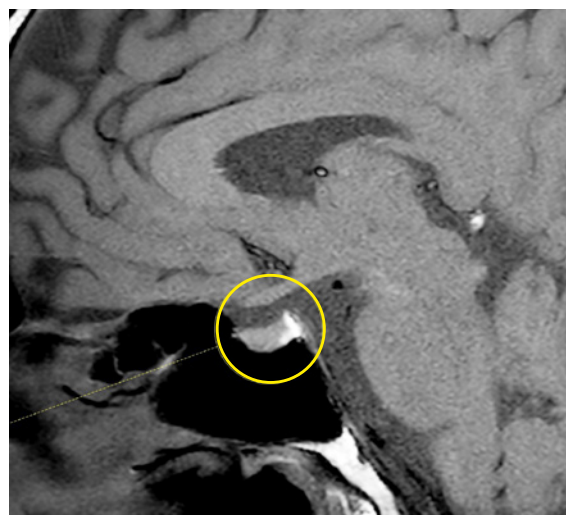


Obr. 1. Tumor levé ledviny

Fig. 1. Tumour of the left kidney

prostaty s obrazem benigní adenomyomatózní hyperplazie, s ložisky low grade PIN a ojediněle s corpora amylacea v lumen žlázek. V jednom vzorku byly zastiženy okrajově struktury acinárního adenokarcinomu prostaty, Gleason grade 3, bez známek perineurálního šíření nebo angioinvasze. S pacientem byl podrobně rozebrán další možný terapeutický postup, kdy sám pacient preferoval radikální výkon, než aby byl aktivně sledován. Tedy po domluvě s pacientem byla provedena roboticky asistovaná radikální prostatektomie (RARP). V definitivním histologickém preparátu byl potvrzen karcinom prostaty – acinární adenokarcinom bez prokázané perineurální či cévní invaze. Gleason 3 (score nelze stanovit), pT2a.

Po operaci, která proběhla v roce 2020, byl pacient nadále sledován v urologické ambulanci, jeho pooperační PSA je dlouhodobě na nulových hodnotách (0,006 µg/l). Pro gynekomastii a mírně vyšší hladiny prolaktinu byl také vyšetřen na endokrinologii. Magnetická rezonance hypofýzy neprokázala žádnou patologii. Pro chronické nespecifické bolesti malé pánve byl vyšetřen i ortopedem a neurologem. Bolesti varlat měl dlouhodobě, ale v roce 2022 si všiml pomalu se zvětšujících rezistencí na pravém varleti a levém nadvarleti. Po dohodě s pacientem byl indikován



Obr. 2. MR hypofýzy – boční projekce

Fig. 2. MRI of the pituitary gland – lateral projection

k oboustranné operační revizi varlat a případné orchiektomii. Při operaci byly nalezeny v obou varlatech bílé tuhé fibrotické hmoty, které utlačovaly vlastní pulpu varlete. Protože nešlo vyloučit další tumor či metastázy tumoru ledviny či prostaty, a nebylo dostupné peroperační histologické vyšetření patologem, byla provedena oboustranná radikální orchiektomie. Histologie karcinom ve varlatech nepotvrdila. Dle histologie se jednalo o hyalinizaci intersticia, bez maligních nádorových struktur.

Z původní předoperační hladiny testosteronu 16,56 nmol/l došlo po orchiektomii k poklesu testosteronu na hladinu 0,56 nmol/l a elevaci LH na 45,7 IU/l a FSH 107,6 IU/l. Pacient byl i nadále sledován endokrinologem pro gynekomastii a zjištěnou elevaci prolaktinu (382,2... 492,0 mIU/l). Závěr endokrinologického vyšetření: gynekomastie, hladina prolaktinu pouze s minimálním vzestupem, periferní hypogonadismus, MR hypofýzy (Obr. 2) je bez známek patologie a byla doporučena substituční terapie testosteronem.

Nyní je pacient sledován v urologické a sexuologické ambulanci. Subjektivně je velice spokojen, protože se zbavil bolestí varlat, které ho sužovaly od samotného začátku. Byl poučen o výhodách a rizicích substituční terapie testosteronem u pacientů po prodělané léčbě karcinomu prostaty a s léčbou výslovně souhlasí. Jako první mu byla nabídnuta terapie pomocí transdermálního gelu

a v budoucnu případně změna na intramuskulární injekce. V současné době je pacient na terapii transdermálním gelem s dávkováním 40,5 mg testosteronu denně, která mu subjektivně vyhovuje a nevykazuje žádné nežádoucí účinky. Po nasazení TRT pacient pociťuje celkové zlepšení nálady, vyšší výkonost a zlepšení své erektilní dysfunkce. Jeho hladiny testosteronu se nyní pohybují v rozmezí 4,7 až 18,8 nmol/l. Do budoucna bude jistě i nadále nutné sledování jeho stavu, další monitorace nálezů per rectum, PSA, testosteronu, krevního obrazu a jaterních testů a UZ ledvin. V tomto případě je však nezbytné vycházet z odborných doporučení, která se TRT u onkologických pacientů zabývají.

DISKUZE

V posledních dvou desetiletích došlo k významnému posunu v chápání vztahu mezi hladinami androgenů a karcinomem prostaty. Zásadní význam měla původní práce Hugginse a Hodgese (1), která prokázala účinek snížení hladiny androgenů (tj. kastraci) na karcinom prostaty. Nesprávná interpretace jejich původní práce však vedla k chybným závěrům týkajícím se substituční léčby testosteronem u mužů s karcinomem prostaty. Nyní již však máme přesvědčivé důkazy o tom, že:

- nedostatek testosteronu poškozuje zdraví a má významný dopad na kvalitu života (2–4),
- substituční terapie testosteronem může tyto nežádoucí účinky zmírnit (2–4),
- vysoká hladina endogenního androgenu nezvyšuje riziko ani závažnost karcinomu prostaty (5, 6),
- léčba testosteronem nezvyšuje riziko ani závažnost karcinomu prostaty (7–9) a že
- vliv androgenů na buňky prostaty podléhá saturačnímu modelu (10).

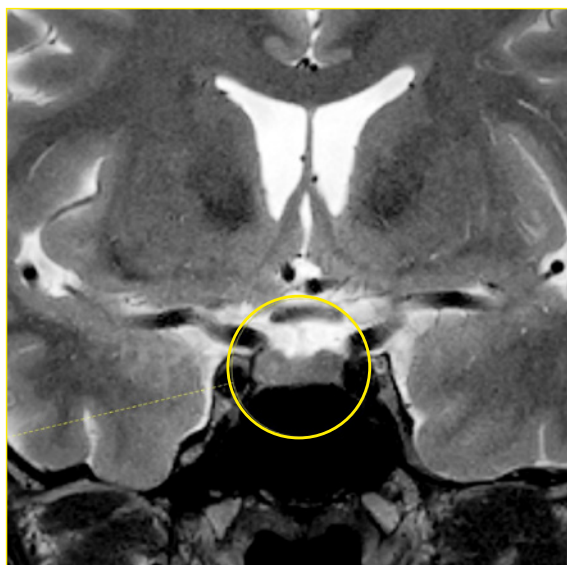
Žádná z výše popsaných studií neprokázala vyšší riziko progresu nebo recidivy karcinomu prostaty u mužů, kteří podstoupili terapii testosteronem a kteří jsou nadále léčeni pro karcinom prostaty.

Saturační model – v roce 2009 popsal Morgentaler (10) tzv. saturační model, podle kterého je

vztah mezi endogenním testosteronem a karcinomem prostaty limitován – tedy, že existuje určitý saturační bod, kdy narůstající koncentrace testosteronu již nepředstavuje vyšší riziko karcinomu prostaty. Dle tohoto modelu testosteron, aby mohl mít biologický efekt na karcinom prostaty, musí působit na androgenní receptoru (AR). Vzhledem ke konečnému počtu androgenních receptorů je možné tyto receptory saturovat. Jakékoli zvýšení hladiny testosteronu nad saturační hladinu tedy nepovede k dalšímu prohloubení jeho biologického účinku. Tento model vysvětluje obrovskou senzitivitu pokročilého karcinomu prostaty na nejmenší množství testosteronu a nabízí vysvětlení účinku kastrocní hladiny testosteronu v rámci androgenní deprivace, kdy zvýšení testosteronu nad kastrocní hladinu má zanedbatelný efekt na růst karcinomu prostaty. Tato teorie rovněž nasvědčuje tomu, že TRT u mužů s hypogonadismem nepodníí exponenciální růst „dřímajícího“ karcinomu (11).

Khera a spol. (12) ve svém přehledu z roku 2014 stanovili kritéria, která je třeba zvážit před zahájením léčby testosteronem u mužů s anamnézou karcinomu prostaty:

- lékař musí potvrdit, že klinický obraz odpovídá subjektivním příznakům a laboratorní diagnóze hypogonadismu,
- lékař, který substituci testosteronu nasazuje, musí pacienta poučit o tom, že existují jen omezené údaje, které potvrzují bezpečnost této léčby, ale že jasná rizika známa nejsou, a léčba bude vedena podle posledních doporučených postupů odborných společností (13),
- musí od pacienta získat informovaný souhlas,
- potvrdit, že pacient nemá žádné zdravotní kontraindikace (např. karcinom prsu a jater, vyšší hematokrit),
- PSA by mělo být buď nedetekovatelné, nebo stabilní,
- lékař musí být připraven na možnost recidivy karcinomu prostaty (autoři poznamenávají, že tato recidiva může, ale nemusí mít jakoukoliv souvislost s léčbou testosteronem, ale pacient ji tak může interpretovat) a
- nedoporučuje se současné podávání testosteronu a androgenní deprivace (ADT) (12).



Obr. 3. MR hypofýzy – předozadní projekce

Fig. 3. MRI of the pituitary gland – anteroposterior-projection

Existují poměrně striktní kritéria k nasazení TRT u pacientů po léčbě karcinomu prostaty (14): léčba testosteronem může být (s opatrností) nabídnuta mužům se symptomatickým hypogonadismem, i když jsou (nejméně jeden rok) po chirurgické léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jsou v remisi onemocnění (MAJÍ: nulové PSA, NEMAJÍ abnormální rektální vyšetření, kostní/viscerální metastázy): léčba by měla být omezena na pacienty s nízkým rizikem recidivujícího karcinomu prostaty (tj. Gleason skóre < 8, patologický stupeň pT1-2, předoperační PSA < 10 ng/ml). V doporučení Evropské urologické společnosti z roku 2020 (12) jsou dokonce zpřísněna: omezte TRT na pacienty s nízkým rizikem recidivy karcinomu prostaty (tj. předoperační PSA < 10 ng/ml; Gleasonovo skóre < 7, cT1-2a a léčba by měla začít po alespoň 1 roce sledování s hladinou PSA < 0,01 ng/ml).

LITERATURA

1. Huggis CH, Hodges C. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*. Cancer Research. 1941; 1(4): 293–297. ISSN 0008-5472.
2. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health – Male Hypogonadism – Uroweb. Uroweb – European Association of Urology [online]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-hypogonadism>.

Aktuální doporučení Evropské urologické společnosti (2) indikaci ještě zpřísňují: omezte TRT na pacienty s nízkým rizikem recidivy karcinomu prostaty (tj. předoperační PSA < 10 ng/ml; Gleasonovo skóre < 7, cT1-2a a léčba by měla začít po alespoň 1 roce sledování s hladinou PSA < 0,01 ng/ml. Aktuální guidelines rovněž uvádějí, že nejnovější literatura nepotvrzuje zvýšené riziko karcinomu prostaty u hypogonadálních mužů podstupujících substituční léčbu testosteronem. Pokud není okultní karcinom prostaty zjištěn před zahájením léčby testosteronem terapie, může léčba demaskovat karcinom zjištěný na základě časného vzestupu PSA v průběhu 6–9 měsíců léčby. Vzhledem k nedostatku přesvědčivých údajů založených na důkazech o bezpečnosti je možné použití léčby testosteronem u symptomatických hypogonadálních mužů, kteří byli dříve léčeni pro karcinom prostaty omezena na jedince s nízkým rizikem.

ZÁVĚR

I když náš pacient má nádorovou duplicitu, včetně karcinomu prostaty, vstupní parametry a klinický obraz hypogonadismu nás opravňuje nasadit substituční léčbu testosteronem. Jeho stav je nutné nadále monitorovat včetně kontrolních ultrazvukových a CT vyšetření ledvin a břicha, odběrů PSA, testosteronu, jaterních testů a krevního obrazu, fyzikálního vyšetření – per rectum. Substituční terapie testosteronem představuje u přísně indikovaných pacientů, kteří podstoupili léčbu karcinomu prostaty, bezpečnou terapeutickou modalitu s minimálním až nulovým rizikem recidivy nebo progresu karcinomu.

3. **Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al.** Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* [online]. 2005; 63(3): 280–293. ISSN 0300-0664. Available from: doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
4. **Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al.** Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *The Journal of Sexual Medicine* [online]. 2014; 11(6): 1577–1592. ISSN 1743-6109. Available from: doi:10.1111/jsm.12536.
5. **ENDOGENOUS HORMONES AND PROSTATE CANCER COLLABORATIVE GROUP.** Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2008; 100(3): 170–183. ISSN 1460-2105. Available from: doi:10.1093/jnci/djm323.
6. **Muller R, Gerber L, Moreira DA, et al.** Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *European Urology* [online]. 2012; 62(5): 757–764. ISSN 1873-7560. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2012. 05. 025.
7. **Feneley MR, Carruthers M.** Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *The Journal of Sexual Medicine*. [online]. 2012; 9(8): 2138–2149. ISSN 1743-6109. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02808.x.
8. **Baillargeon J, Kuo YF, Fang X, et al.** Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *The Journal of Urology* [online]. 2015; 194(6): 1612–1616. ISSN 1527-3792. Available from: doi:10.1016/j.juro.2015. 05. 099.
9. **Haider A, Zitzmann M, Doros G, et al.** Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of Urology* [online]. 2015; 193(1): 80–86. ISSN 1527-3792. Available from: doi:10.1016/j.juro.2014. 06. 071.
10. **Morgentaler A, Traish AM.** Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *European Urology* [online]. 2009; 55(2): 310–320. ISSN 1873-7560. Availble form: doi:10.1016/j.eururo.2008. 09. 024.
11. **Chiles K, Honig S.** Relationships of testosterone and prostate cancer. *Urol List*. 2012; 10(1): 13–18 [online]. 2012; 10(1): 13–18. [vid. 2022-10-06]. Available from: <https://www.prolekare.cz/en/journals/urological-journal/2012-1/relationships-of-testosterone-and-prostate-cancer-37668>.
12. **Khera M, Crawford D, Morales A, et al.** A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *European Urology* [online]. 2014; 65(1): 115–123. ISSN 1873-7560. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2013. 08. 015.
13. **Bhasin S, Brito JP, Cunningham G, et al.** Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2018; 103(5): 1715–1744. [vid. 2023-02-05]. ISSN 0021-972X, 1945-7197. Available form: doi:10.1210/jc.2018-00229.
14. **Zámečník L.** Androgen deficiency in men and its treatment with testosterone in practice. *Urol. praxi* [online]. 2020; 21(2): 72–79. [vid. 2023-02-05]. ISSN 12131768, 18035299. Available from: doi:10.36290/uro.2020.022.