

Weniger aggressive Prostatakarzinome unter Testosteronersatztherapie?

Bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ist die Androgendeprivation Erstlinientherapie. Der Umkehrschluss, dass die Testosteronzufuhr bei Männern mit Hypogonadismus zu einem höheren Prostatakrebsrisiko führt, liess sich weder in Metaanalysen noch in dieser grossen Fall-Kontroll-Studie bestätigen.

Journal of Clinical Oncology

Seit der Entdeckung, dass Prostatakarzinome testosteronabhängig sind, wurde die medikamentöse oder chirurgische Kastration zur Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. Im Gegenzug wurde die Sorge vorgebracht, dass eine Testosteronersatztherapie das Prostatakrebsrisiko erhöhen könnte. Allerdings fanden Metaanalysen bei testosteronsubstituierten Männern keine Risikoerhöhung, sie stützten sich jedoch auf Studien mit substanziellen Einschränkungen. Daher hat die vorliegende Studie das Prostatakarzinomrisiko auf Bevölkerungsebene anhand einer grossen schwedischen Datenbank untersucht.

Methodik

Im nationalen Prostatakarzinomregister von Schweden wurde eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Diese umfasst 38 570 Prostatakrebsfälle, die zwischen 2009 und 2012 diagnostiziert wurden, sowie 192 838 altersgleiche Männer ohne Prostatakarzinom. Die Assoziationen zwischen Testosteronersatztherapie und dem Risiko für Prostatakrebs wurden mittels multivariabler logistischer Regression berechnet.

MERKSÄTZE

- ❖ In einer grossen Fall-Kontroll-Studie auf Basis des schwedischen Krebsregisters war das Gesamtrisiko für Prostatakrebs bei Männern, die eine Testosteronersatztherapie erhielten, nicht erhöht.
- ❖ Diese Hormonbehandlung bei hypogonaden Männern war innert des ersten Jahres der Testosteronexposition mit einem geringeren Risiko für aggressive Prostatakarzinome assoziiert.

Ergebnisse

284 Patienten mit Prostatakrebs und 1378 Kontrollfälle hatten Rezepte für eine Testosteronersatztherapie erhalten. Zwischen der Hormonbehandlung und dem Gesamtrisiko für Prostatakarzinome ergab die multivariable Analyse keine Assoziation (Odds Ratio [OR]: 1,03; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,90–1,17). Demgegenüber hatten Patienten, die eine Testosteronersatztherapie erhalten hatten, Prostatakarzinome mit günstigerem Risiko (OR: 1,35; 95%-KI: 1,16–1,56) und ein geringeres Risiko für aggressive Prostatakarzinome (OR: 0,50; 95%-KI: 0,37–0,67).

Die Zunahme von Prostatakarzinomen mit günstigem Risiko war schon innert des ersten Jahres der Testosteronersatztherapie erkennbar (OR: 1,61; 95%-KI: 1,10–2,34). Das tiefere Risiko für aggressive Prostatakarzinome wurde jedoch erst nach mehr als einem Jahr Hormonbehandlung beobachtet (OR: 0,44; 95%-KI: 0,32–0,61).

Auch nach Adjustierung für vorangegangene Biopsie als Indikator für diagnostische Aktivität blieb die Testosteronersatztherapie mit prognostisch günstigeren Prostatakarzinomen und einem tieferen Risiko für aggressive Tumoren assoziiert.

Diskussion

In dieser Studie auf Bevölkerungsbasis wurde bei Patienten unter Testosteronersatztherapie keine Erhöhung des Gesamtrisikos für Prostatakrebs gefunden. Auch war eine längere Dauer der Hormonbehandlung nicht mit einem höheren Risiko verbunden, und darüber hinaus hatten hormonbehandelte Männer ein tieferes Risiko für aggressive Prostatakarzinome. Dass bei Männern unter Testosteronersatztherapie vermehrt Karzinome mit günstigem Risiko beobachtet wurden, dürfte an der Befolgung der ärztlichen Empfehlung

zum Prostatakrebscreening unter Hormonbehandlung gelegen haben.

Die Testosteronersatztherapie hat für Männer mit Hypogonadismus vielfältigen Nutzen. Sie führt zu verbesserter sexueller Aktivität und kann einer durch Testosteronmangel verursachten tiefen Knochenmineraldichte mit erhöhtem Frakturrisiko, schlechter Schlafqualität und chronischer Müdigkeit entgegenwirken. Für Prostatakarzinome haben frühere Studien gezeigt, dass Männer mit Hypogonadismus ein höheres Risiko für aggressive Erkrankungen tragen. Testosteron ist für die Zelldifferenzierung und -funktion in der normalen Prostata wichtig. Sowohl in Prostatazellen wie in Prostatakarzinomzellen stimuliert Testosteron die Proliferation, wobei die Androgenabhängigkeit des Überlebens von Prostatakrebszellen kontroverser ist.

Die Autoren spekulieren, dass hohe oder normale Testosteronspiegel die Prostatazellen und ebenso die frühen Prostatakarzinomzellen in einem differenzierten Zustand halten. Im Gegensatz dazu würde die altersbedingte Abnahme der Testosteronkonzentration zu einem weniger differenzierten Krebsphänotyp führen. Das Konzept der Zelldifferenzierung durch Testosteron erhält auch Unterstützung durch die Beobachtung, dass eine hoch dosierte Testosteronbehandlung bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom die Krebszellen in einen differenzierteren Phänotyp transformieren kann, der dann für eine weitere Androgendeprivation empfänglich ist.

Als Schlussfolgerung aus dieser bevölkerungsbasierten, eingebetteten Fall-Kontroll-Registerstudie ergibt sich keine Evidenz für eine Assoziation zwischen Testosteronersatztherapie und Gesamtrisiko für Prostatakrebs. Vielmehr war diese Hormonbehandlung mit einem geringeren Risiko für aggressive Tumoren innert des ersten Jahres nach Hormonexposition assoziiert. Hinsichtlich des Prostatakarzinoms ist die Testosteronersatztherapie daher bei hypogonaden Männern sicher. ❖

Halid Bas

Quelle: Loeb S et al.: Testosterone replacement therapy and risk of favorable and aggressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1430–1436.

Interessenlage: Einige Autoren der referierten Originalstudie deklarieren finanzielle Zuwendungen von Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der Onkologie.