

SUPLEMENTAČNÁ LIEČBA TESTOSTERÓMOM U PACIENTOV S NÁDORMI TESTIS

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.^{1,2}, RNDr. Martina Ondrušová, PhD.^{2,3,4}

¹I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava

²Národný onkologický register SR, NCZI, Bratislava

³Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

⁴Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Zlepšenie prežívania pacientov s nádormi testis viedlo v posledných rokoch k zvýšeniu záujmu o negatívne dôsledky ochorenia na celkový organizmus. Nielen nádor sám, ale tiež jeho liečba (najmä rádioterapia alebo chemoterapia) môže vplývať na hormonálny stav pacienta. Cieľom práce je poukázať a zdôvodniť potrebu zavedenia vyšetrenia hormonálneho profilu v algoritme sledovania nielen pacientov s bilaterálnym ochorením, ale aj u pacientov s jednostranným nádorom testis.

Kľúčové slová: nádor testis, nedostatok androgénu, suplementačná liečba.

TESTOSTERONE SUPPLEMENTATION THERAPY IN TESTICULAR CANCER PATIENTS

Improved survival of testicular cancer patients during the last years leads to rising of interest on the adverse disease consequences of whole the organism. Not only the tumor alone, but also its treatment (mainly radiotherapy or chemotherapy) may have impact on patient's hormonal status. The aim of this study was to assign the claim of hormonal profile examination into algorithm of follow-up not only in patients with bilateral disease, but also in patients with unilateral testicular tumor.

Key words: testicular cancer, androgen deficiency, supplementation therapy.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(1): 21–23

Úvod a ciele

Výrazné zlepšenie prežívania pacientov s testikulárnym nádorom v ostatných rokoch viedlo k zvýšenému záujmu o dôsledky tohto ochorenia na celý organizmus. Samotný nádor, ale aj jeho liečba, najmä rádioterapia či chemoterapia môže vplývať na hormonálny status i na celkový metabolizmus pacienta (1, 2). Hypertenzia, dyslipidémia, obezita a inzulínová rezistencia sú súčasťami metabolického syndrómu veľakrát popisovaného u pacientov po systémovej chemoterapii, ktorý môže zvyšovať riziko kardiovaskulárnych ochorení (5). Gonadálna dysfunkcia sa považuje za ďalšiu dlhotrvajúcu komplikáciu liečby. Pacienti, ktorí sa v minulosti liečili pre nádor testis, majú väčšie riziko rozvoja hypogonadizmu oproti zdravej mužskej populácii (4). Nakoľko znížená hladina testosterónu (TST) môže viesť k symptómom androgénovej deficiencie s následným negatívnym dopadom na kvalitu života pacientov, navrhuje sa zvážiť posudzovanie gonadálnej dysfunkcie v rámci dlhodobej dispenzarizácie pacientov s touto malignitou (1).

Cieľom práce je poukázať na opodstatnenosť zaradiť vyšetrenie hormonálneho profilu do algoritmov vyšetrení nielen u pacientov s bilaterálnym ochorením, ale aj u chorých s jednostranným výskytom nádoru testis.

Klinický súbor a metódy

V období 15. 11. 2005 až 15. 11. 2007 sa u 830 dispenzarizovaných chorých pre nádor testis, po úspešnej liečbe v minulosti, vyšetril hormonálny

profil. Každému pacientovi sa v uvedenom termíne vyšetrila sérová hladina celkového testosterónu (total testosterone – tT) a luteinizačného hormónu (LH). U pacientov s (dvakrát) opakovaným nálezom zníženej hladiny tT (< 10,0 nmol/l) alebo s nálezom hraničnej hodnoty tT a nálezom zníženej hladiny voľného testosterónu (free testosterone – fT < 8,9 nmol/l) sa aplikovala suplementačná liečba depotným testosterón undekanoátom v dávke 1 000 mg/4 ml i. m.

Liečba sa indikovala jednak u pacientov s novozisteným bilaterálnym nádorom testis po orchiektómii, ďalej pri nedostatočnej predchádzajúcej suplementačnej liečbe iným androgénovým preparátom u bilaterálnych chorých, ale aj u pacientov s nálezom androgénovej deficiencie po jednostrannej orchiektómii.

Interval medzi aplikáciou prvej a druhej dávky testosterónu bol 6 týždňov, ďalej sa prípravok podával každých 12 týždňov. Pred každým podaním injekcie testosterónu sa u pacientov vyšetrila aktuálna hladina tT a LH v sére.

V súčasnosti prebieha vyhodnocovanie úspešnosti tejto liečby u pacientov s jednostranným i bilaterálnym nádorom testis, zatiaľ bez ohľadu na histologický typ nádoru, spôsob ďalšej (a predchádzajúcej) liečby, časový interval od poslednej liečby a vek pacienta v čase prvotného hormonálneho vyšetrenia.

Výsledky

Z celkového súboru 830 vyšetrených pacientov malo 72 pacientov (8,7%) zníženú hladinu tT

v sére (< 10,0 nmol/l), resp. zníženú hladinu fT (< 8,9 nmol/l), čo bolo indikáciou pre začatie suplementačnej hormonálnej liečby. Z tohto počtu bolo 45 pacientov s bilaterálnym ochorením a 27 pacientov s jednostranným nádorom. Zvýšenú hladinu LH v sére (> 8,2 mU/ml) malo z celkového počtu vyšetrených (n = 830) 157 pacientov (19%).

Priemerná hodnota tT bola pred začatím suplementačnej liečby u chorých so zníženou hladinou tT/fT (n = 72) 5,2 nmol/l. Druhá dávka injekcie absolvovalo v uvedenom období 61 pacientov, u ktorých sa pred jej podaním zistil vzostup priemernej hladiny tT (po predchádzajúcej prvej aplikácii) na 13,1 nmol/l. K tretej aplikácii sa doposiaľ dostavilo 56 chorých, u ktorých sa zaznamenal ďalší vzostup priemernej hladiny tT na 14,3 nmol/l a pred 4. aplikáciou injekcie u 47 pacientov bol vzostup hodnôt na 15,1 nmol/l. Pred 5. aplikáciou sa u 32 pacientov zistil mierny pokles (stabilizácia) priemernej hodnôt tT na 13,4 nmol/l, pred 6. aplikáciou u 28 pacientov to bolo 14,0 nmol/l. Pred 7. aplikáciou bola v skupine 5 vyšetrených pacientov priemerná hodnota tT 13,6 nmol/l.

Priemerná hodnota LH bola v súbore suplementovaných pacientov pred začatím samotnej hormonálnej liečby 15,1 mU/ml. Pred 2. aplikáciou došlo u 61 pacientov k poklesu priemernej hodnoty na 10,4 mU/ml, pred 3. aplikáciou sa u 56 pacientov zistil pokles hodnôt na 9,3 mU/ml, pred 4. aplikáciou u 47 chorých na 9,3 mU/ml, pred 5. aplikáciou u 32 pacientov na 7,4 mU/ml, pred 6. aplikáciou bola v skupine 28 pacientov priemerná hodnota LH 8,4 mU/ml.

Pred 7. aplikáciou bola v skupine 5 pacientov priemerná hodnota LH 12,5 mU/ml (graf 1).

Diskusia

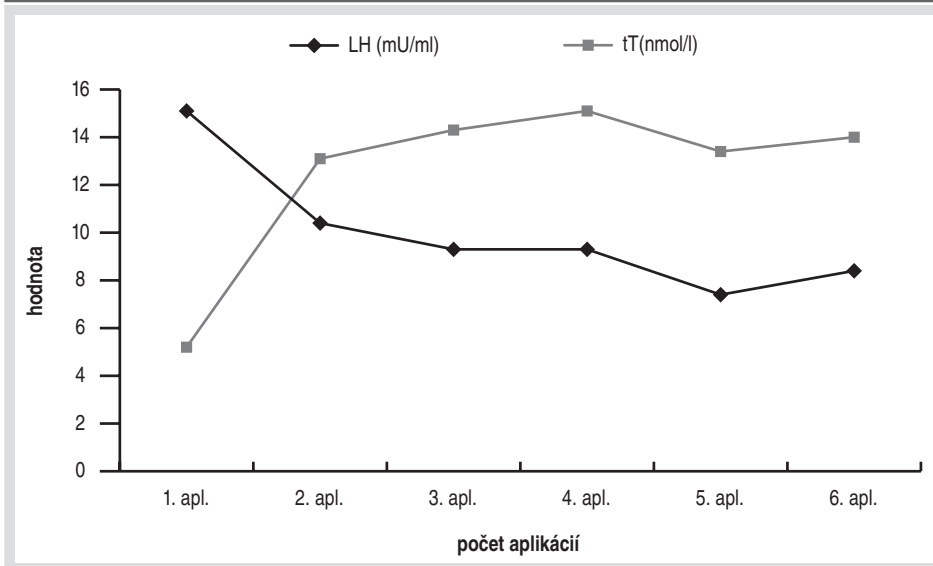
Diagnostika syndrómu z nedostatku testosterónu (testosterone deficiency syndrome) je dôležitá u pacientov, ktorí môžu benefitovať z testosterónovej suplementácie. Početné štúdie potvrdili, že suplementácia testosterónu zlepšila sexuálne funkcie, zvýšila objem svalovej hmoty a zlepšila svalovú silu, znížila objem viscerálneho tuku, zlepšila pracovnú výkonnosť, zlepšila kostnú densitu, zmiernila psychické zmeny a celkovú kvalitu života u hypogonádnych mužov (10).

Diagnostika hypogonadizmu vychádza predovšetkým z podrobnej anamnézy, ktorej súčasťou môžu byť rôzne dotazníky (dotazník sexuálneho zdravia) a z fyzikálneho vyšetrenia pacienta. V anamnéze pacient udáva pokles libida alebo aj určitý stupeň erektilnej dysfunkcie. Pacienti sa spravidla sťažujú na jeden či viacero z nasledovných príznakov: nedostatok energie, pokles sily a vytrvalosti, bolesti kĺbov a svalov, stratu radosti zo života, pocit smútku a podráždenosti, nervozita, zníženie pracovnej výkonnosti, zníženie telesnej výšky, častý pocit únavy a problémy so spánkom. Z laboratórnych diagnostických metód sa odporúča základné hematologické a biochemické vyšetrenie vrátane stanovenia hladín PSA (u indikovaných chorých). Najdôležitejším vyšetrením je stanovenie hladiny tT a fT. Vzhľadom na eventúálnu následnú substitúciu sa odporúča primárne vyšetriť aj hladinu LH, estradiolu a prolaktínu.

Predpokladom stanovenia validných hladín tT je štandardizovaný odber medzi 7. a 11. hodinou ráno. Dolný limit hladiny tT nie je striktno stanovený, ale všeobecne pacienti s hodnotami tT > 12 nmol/l nevyžadujú substitúciu, naopak hodnoty < 8 nmol/l sú jednoznačnou indikáciou pre začatie androgénovej substitúcie. U hraničných hodnôt sa odporúča vyšetrenie zopakovať a doplniť vyšetrenie fT. Substitučná liečba testosterónom sa indikuje pri deficite tT potvrdenom klinickým a biochemickým vyšetrením.

V poslednom desaťročí bol vyvinutý celý rad prípravkov na substitúciu testosterónom, používaného pri poruchách v zmysle hypogonadizmu, s rôznymi možnosťami aplikácie. Z perorálnych preparátov u nás dostupných sa donedávna najčastejšie používal Undestor®, zložený z 40 mg testosterónu undekanoátu v jednej tobolke, ktorý sa vstrebáva do obehu z tenkého čreva cestou lymfatických ciev, obchádza tak hepatálne riečisko a primárnu metabolizáciu v pečeni. Určitou nevýhodou liečby Undestorom® je potreba úpravy dávkovania individuálne podľa reakcie pacienta. Počiatočná dávka zvyčajne predstavuje 120–160 mg denne 2–3 týždne, potom udržiavacia dávka 40–120 mg denne. Pre intramuskulárnu aplikáciu je vhodná zmes esterov testosterónu propionátu, fenylpropionátu, izokaproátu, dekanoátu (Sustanon®). Postupnou metabolizáciou jednotlivých zložiek zmesi sa plazmatická hladina tT udržiava relatívne kontinuálne. Najnovším preparátom je depotný prípravok na intramuskulárnu aplikáciu – Nebido®, zložený z 1 000 mg testosterónu undekanoátu v jednej ampulke s 4 mg injekčného roztoku. Po intramuskulárnej injekcii sa zmes postupne uvoľňuje z depotného miesta a takmer úplne sa štiepi sérovými esterázami na testosterón a undekanoátovú kyselinu. Injekcia depotného testosterónu undekanoátu každých 12 týždňov vedie spoľahlivo k dosiahnutiu fyziologických sérových hladín tT, zlepšuje symptómy manifestované u hypogonádnych mužov (9).

Graf 1. Vývoj hormonálnych parametrov LH a tT po jednotlivých aplikáciách depotného testosterónu undekanoátu



lárnu aplikáciu je vhodná zmes esterov testosterónu propionátu, fenylpropionátu, izokaproátu, dekanoátu (Sustanon®). Postupnou metabolizáciou jednotlivých zložiek zmesi sa plazmatická hladina tT udržiava relatívne kontinuálne. Najnovším preparátom je depotný prípravok na intramuskulárnu aplikáciu – Nebido®, zložený z 1 000 mg testosterónu undekanoátu v jednej ampulke s 4 mg injekčného roztoku. Po intramuskulárnej injekcii sa zmes postupne uvoľňuje z depotného miesta a takmer úplne sa štiepi sérovými esterázami na testosterón a undekanoátovú kyselinu. Injekcia depotného testosterónu undekanoátu každých 12 týždňov vedie spoľahlivo k dosiahnutiu fyziologických sérových hladín tT, zlepšuje symptómy manifestované u hypogonádnych mužov (9).

Pred začatím podávania testosterónu treba všetkých pacientov dôkladne vyšetriť, aby sa vylúčil incidentálny karcinóm prostaty, kedy je androgénová substitúcia absolútne kontraindikovaná. U pacientov liečených testosterónom je nevyhnutné najmenej jedenkrát ročne urobiť dôkladné vyšetrenie prostaty v súlade s odporúčanými postupmi (digitálne rektálne vyšetrenie a stanovenie sérovej hladiny PSA) a v prípade zistenia karcinómu prostaty hormonálnu substitúciu ukončiť.

Aplikácia androgénov pri klinickom karcinóme prostaty síce vedie k stimulácii bunkovej proliferácie, ale vplyv androgénov na premenu predklinického na klinický karcinóm prostaty je nejasný a nebol doteraz potvrdený ani v experimente, ani v klinickej praxi (3, 7).

Efekt rozličných liečebných režimov pri testikulárnych nádoroch na testikulárnu funkciu je v literatúre dobre popísaný (2). Poškodenie gonádálnej funkcie a subnormálne hladiny tT sa popísali nielen u pacientov, ktorí podstúpili chemoterapiu resp. rádioterapiu, ale aj u tých, ktorí dlhodobo prežívajú po

orchiektómii samotnej. Lackner a spol. (2) zistili hypogonadizmus u 26,5 % pacientov liečených pre testikulárny nádor bez ohľadu na spôsob ďalšej liečby po orchiektómii a bez ohľadu na vek a interval medzi orchiektómiou a vyšetrením. Veselský (8) udáva vo svojom súbore pozitívnu zmenu spermiogramu po androgénovej substitúcii u pacientov s hypogonadizmom po jednostrannej orchiektómii.

Vlastné skúsenosti so zisťovaním hypogonadizmu u pacientov po liečbe testikulárneho nádoru a s hormonálnou suplementáciou sú zatiaľ len krátkodobé (6). Ide o dve skupiny pacientov po úspešnej liečbe testikulárneho nádoru v minulosti. Početnejšiu skupinu tvoria pacienti po bilaterálnej orchiektómii, ale toxický účinok liečby spôsobil aj u časti pacientov s jednostranným nádorom opakovane zistený pokles hladiny tT v sére. V prezentovanom súbore 830 pacientov sa nález hypogonadizmu zistil v 8,7 % prípadov. Väčšina pacientov neužívala buď žiadnu substitučnú liečbu, alebo doterajšia liečba v rájone bola nedostatočná, bez adekvátnej kontroly hormonálnych hladín tT. Predpokladá sa, že pri kontrolnom vyšetrení po dvoch rokoch dlhodobej hormonálnej substitúcie a súčasnej osteologickej liečby u pacientov s osteopéniou sa zistí aj zlepšenie parametrov kostného metabolizmu a denzitometrie. Väčšina pacientov liečbu veľmi dobre toleruje, uvádzajú postupný ústup subjektívnych príznakov hypogonadizmu: predovšetkým vzostup libida a skvalitnenie erekcií; ústup únavy, depresívnych nálad a podráždenosti; nárast objemu svalovej hmoty, zlepšenie svalovej sily; zmiernenie až ústup obezity (pokles BMI) a napokon aj ústup návalov tepla a nadmerného potenia.

Záver

Na základe analýzy laboratórnych vyšetrení u chorých s nádormi testis sa zistilo, že zníženú

hladinu TST môžu mať aj pacienti po jednostrannej orchiektómii pre testikulárny nádor a taktiež, že väčšina pacientov liečených hormonálnou substitúciou pre bilaterálny nádor je liečená nedostatočne. Preto by sa malo stať vyšetrenie hormonálneho profilu (ešte pred samotnou aplikáciou liečby!) súčasťou algoritmov vyšetrení nielen u pacientov

s bilaterálnym ochorením, ale aj u chorých s jednostranným výskytom nádoru semenníka. Vyšetrovanie hormonálneho profilu, ale aj kompletne osteologické vyšetrenie by sa malo zaradiť medzi štandardné vyšetrenia v rámci dispenzarizácie pacientov, nakoľko androgénová substitúcia môže včas zabrániť rozvoju osteopénie až osteoporózy

u dlhodobo prežívajúcich, prevažne mladých mužov s nádorom testis liečených v minulosti.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

I. onkologická klinika LFUK, Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: dondrus@ousa.sk

Literatúra

1. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 200–207.
2. Lackner JE, Múrk I, Schatzl G, Marberger M, Kratzik C. Hypogonadism and androgen deficiency symptoms in testicular cancer survivors. *Urology* 2007; 69: 754–758.
3. Marenčák J. Je substitúcia testosterónu potenciálnym rizikom pre prostatickú žľazu u stárnuceho muža? *Urol List* 2007; 5: 46–53.
4. Nord C, Bjoro T, Elingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 322–328.
5. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel HR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3718–3725.
6. Ondruš D, Špániková B, Ondrušová M, Mardiak J. Testosterone deficiency and bone metabolism damage in testicular cancer survivors. *Urology* 2007; 70 (Suppl. 3A): 166 (abstr. MP-21. 18).
7. Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. 2007; 51: 293–295.
8. Veselský Z. Význam substitúcie androgeny u mužů s testikulární hypofunkci. *Urolog. pro Praxi* 2003; 4: 236–238.
9. Von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: A phase II study. *J Androl* 2002; 23: 419–425.
10. Wang C. Challenges in the diagnosis of the right patient for testosterone replacement therapy. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 862–867.