

Il legame tra testosterone e tumore della prostata: un mito da sfatare

di Filippo Ongaro



INTRODUZIONE

Come per la donna anche per l'uomo invecchiare significa andare incontro ad una serie di modificazioni ormonali che prendono il nome di andropausa. Anche se i cambiamenti sono meno drammatici e repentini di quelli che caratterizzano la menopausa, essi rimangono pur sempre un elemento fondamentale della perdita di salute tipica dell'invecchiamento maschile. Le conseguenze sono svariate e coinvolgono una riduzione dei livelli di energia e di libido, la perdita di massa muscolare, la riduzione della densità ossea, il peggioramento dell'umore e delle facoltà cognitive e l'aumento di grasso soprattutto addominale. Tutto ciò si associa più o meno direttamente allo sviluppo di numerose malattie cronico-degenerative tra cui le malattie cardio e cerebro-vascolari, il diabete, le dislipidemie, la sindrome metabolica, la depressione e l'Alzheimer.

Tuttavia per decenni la classe medica ha erroneamente sostenuto che elevati livelli di testosterone fossero la causa del tumore alla prostata mettendo così di fatto un veto sulle terapie ormonali correttive che avrebbero potuto ridurre l'incidenza delle malattie sopra elencate in molte persone e migliorare la vita dell'uomo che invecchia.

Ora questa correlazione viene messa in forte dubbio anche grazie al lavoro di Abraham Morgentaler, medico di Harvard che da anni studia la relazione tra tumore della prostata e testosterone. Recentemente il Dr. Morgentaler ha pubblicato negli USA un libro intitolato Testosterone for Life (testosterone per la vita) dove non solo indica i vantaggi per la salute di una terapia ormonale correttiva con testosterone ma anche la dissocia definitivamente dalla genesi del tumore alla prostata. La relazione tra testosterone e tumore prostatico sta subendo una radicale rivalutazione.

Le più recenti evidenze scientifiche indicano come non solo una terapia correttiva con testosterone sia sicura per la prostata ma anche come il cancro prostatico sia più frequente nei maschi con i livelli più bassi di testosterone. Ma seguendo la traccia data dal libro di Morgentaler, cerchiamo di capire le origini di questa errata associazione tra livelli di testosterone e tumore della prostata.

ORIGINE DEL PROBLEMA



Il primo ad ipotizzare che il testosterone fosse responsabile del cancro alla prostata fu Charles B. Huggins, un urologo dell'università di Chicago. Huggins, che studiava l'ipertrofia prostatica benigna, negli anni quaranta osservò che nei cani la castrazione comportava un rimpicciolimento della prostata ed una regressione delle eventuali aree tumorali a causa di una riduzione drastica dei livelli di testosterone circolante. Stimolato da questi risultati,

Huggins estese le sue ricerche all'uomo. Arruolò un gruppo di maschi con tumore alla prostata già metastatizzato alle ossa e ne abbassò i livelli di testosterone rimuovendo i testicoli o somministrando estrogeni. I ricercatori valutarono il dosaggio di fosfatasi acida, un enzima che aumenta nel caso di cancro alla prostata metastatizzato e osservarono che questo enzima diminuiva nei soggetti a cui veniva abbassato il testosterone e al contrario aumentava in soggetti a cui veniva somministrato testosterone.

Dalla pubblicazione di quei dati l'abbassamento del testosterone divenne un trattamento standard nel tumore prostatico. Visti i problemi dovuti alla somministrazione di estrogeni (problemi cardiovascolari, trombosi, ecc) e la difficoltà per un paziente di accettare una rimozione terapeutica dei testicoli, negli anni ottanta furono introdotti nuovi farmaci noti come agonisti LHRH, sostanze cioè capaci di sostituire il fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante e di stimolare un iniziale aumento della produzione di testosterone ed un successivo blocco completo della sua sintesi a livelli di castrazione. Nel 1966 Huggins vinse il premio Nobel per il suo lavoro sul tumore della prostata, lavoro che ha influenzato profondamente la classe medica ma che purtroppo oggi viene riconosciuto come fondamentalmente sbagliato.

Basta analizzare l'articolo originale di Huggins del 1941 per capire che le sue deduzioni sono alquanto infondate. In questo articolo Huggins e il suo collega Hodges basarono le loro conclusioni sugli effetti del testosterone su un solo soggetto e utilizzarono un parametro come la fosfatasi acida che successivamente venne abbandonata proprio perchè considerata inaffidabile.

Un altro studio che influì in modo importante sull'approccio della classe medica al tumore prostatico fu pubblicato nel 1981 da Willet Whitmore, uno dei più importanti urologi di quel tempo. Egli riportò una quasi universale prognosi sfavorevole nei pazienti con tumore alla prostata che ricevevano iniezioni di testosterone. Ma anche in questo caso secondo Morgentaler l'interpretazione attenta dello studio fornisce una visione diversa. Dei 52 pazienti studiati, solo quattro non avevano precedentemente ricevuto un trattamento con estrogeni o la rimozione chirurgica dei testicoli. Di questi quattro soggetti, tre continuarono la terapia con testosterone fino a 310 giorni senza conseguenze negative e uno ebbe una risposta favorevole.

Questo esperimento mise alla luce un aspetto molto importante: l'assenza di effetti negativi in soggetti non precedentemente trattati con terapie mirate ad abbassare i livelli di testosterone. Gli autori ipotizzarono che i livelli endogeni normali di testosterone fossero sufficienti per dare una stimolazione massimale della prostata e che livelli superiori a questi non avessero alcun impatto

sullo sviluppo della ghiandola. Ovviamente la cosa cambia in soggetti a cui il testosterone è stato precedentemente soppresso a livelli di castrazione.

Questi aspetti, che sono ovviamente di fondamentale importanza, andarono in qualche modo persi in quanto la comunità medica si concentrò sul titolo dell'articolo in cui veniva menzionata solamente una repentina crescita del tumore alla prostata in soggetti trattati con testosterone. Era necessario leggere l'intero articolo per capire che questo era vero solo per i soggetti in cui il testosterone era stato precedentemente soppresso.

Nel 2006 Leonard Marks pubblicò uno studio che confermò questa ipotesi e la rafforzò utilizzando mezzi molto più sofisticati di quelli adoperati nei precedenti esperimenti. Un gruppo di soggetti con basso testosterone fu trattato con iniezioni di testosterone o di placebo ogni due settimane per sei mesi. All'inizio e alla fine dello studio furono misurati i livelli di testosterone e di diidrotestosterone (DHT), un suo metabolita molto più attivo sul tessuto prostatico sia nel sangue che direttamente nella prostata.

Fu osservato che anche se i livelli circolanti di testosterone e DHT aumentarono notevolmente nei soggetti trattati, le concentrazioni nel tessuto prostatico non cambiarono per nulla e rimasero simili ai livelli riscontrati nei soggetti trattati con placebo. Inoltre i biomarker della crescita cellulare prostatica (PSA) non aumentarono nel gruppo trattato. Lo studio in sostanza dimostrò che aumentare i livelli circolanti di testosterone non significa automaticamente aumentarne le concentrazioni a livello tissutale.

Questo esperimento evidenzia come la prostata sia in grado di regolare la propria esposizione al testosterone: una volta esposta ad una quantità adeguata di testosterone, qualsiasi successivo aumento viene trattato come un eccesso e non viene accumulato a livello tissutale. A livelli molto bassi di testosterone (vicino a livelli di castrazione) la crescita prostatica è molto sensibile ai cambiamenti di concentrazione del testosterone stesso. Ulteriori cali faranno ridurre le dimensioni della prostata e al contrario aumenti della concentrazione tissutale di testosterone faranno ingrandire la ghiandola. Tuttavia una volta raggiunto il livello di saturazione ghiandolare, ulteriori aumenti di concentrazione del testosterone avranno poco o nessun effetto sulla crescita della ghiandola e di un eventuale tumore. Studi sperimentali evidenziano come questo livello di saturazione si raggiunga a concentrazioni piuttosto basse di testosterone.

IL RUOLO DEGLI ESTROGENI

Nella salute di una donna in particolare ma anche di un uomo l'equilibrio tra androgeni ed estrogeni è di fondamentale importanza. E' abbastanza riduttivo chiamare il testosterone l'ormone maschile e gli estrogeni ormoni femminili in quanto entrambi sono presenti ed hanno funzioni importanti in entrambi i sessi.

Quello che rende i due sessi diversi da un punto di vista morfologico e comportamentale è un diverso rapporto tra questi ormoni che per di più varia nel tempo: nella donna prevalgono gli effetti degli estrogeni ma con la menopausa cessa la produzione ovarica di ormoni ma continua la produzione di androgeni (ormoni maschili) da parte delle surrenali lasciando la donna in una nuova condizione di dominanza androgenica.

Nell'uomo prevalgono gli effetti del testosterone ma con l'andropausa viene ridotta la produzione testicolare di ormoni e il testosterone viene convertito nel tessuto adiposo in estrogeni da parte di un enzima detto aromatasi.

Il maschio passa quindi ad una relativa dominanza estrogenica. E' lecito quindi chiedersi se questa inversione degli equilibri ormonali sia in qualche modo legata all'aumento di patologie cronico-degenerative che avviene caratteristicamente sia dopo la menopausa che dopo l'andropausa.

In effetti sembrerebbe proprio che i maschi con livelli ridotti di testosterone e un eccesso di estrogeni abbiano un rischio maggiore di sviluppare un tumore prostatico. Gli studi pubblicati da Morgenteler e da Rhoden e soprattutto il Prostate Cancer Prevention Trial hanno inequivocabilmente dimostrato come gli uomini con bassi livelli di testosterone abbiano un rischio di sviluppare un tumore prostatico pari a soggetti di dieci anni più vecchi. Questo è importante visto che l'età è il fattore di rischio numero uno nel tumore della prostata. Questi studi fanno emergere una correlazione tra riduzione dei livelli di testosterone e aumento del rischio di tumore alla prostata.

Da queste osservazioni emerge un altro aspetto: **la riduzione del testosterone comporta in genere in un aumento della massa grassa che è ricca di armotasi, l'enzima che trasforma il testosterone in estradiolo, il principale estrogeno.**

E' noto che la prostata esprime recettori per gli estrogeni e che questi hanno un effetto importante sullo sviluppo e sulla progressione del tumore prostatico tanto è vero che l'uso di anti-estrogeni rallenta la progressione di tumori già esistenti.

CONCLUSIONI



Sebbene l'eziologia del tumore della prostata non sia ancora del tutto chiara è evidente come non si possa più ritenere il testosterone il responsabile di tale tumore. Il quadro è ovviamente molto più complesso di così e del resto se il testosterone ne fosse la causa il cancro prostatico sarebbe una malattia giovanile e invece la sua incidenza aumenta proprio negli anni in cui la produzione di testosterone diminuisce. Studi recenti nel campo della genomica hanno portato alla luce il ruolo di polimorfismi genetici (variazioni individuali di particolari geni) nel determinare il rischio di sviluppare un tumore alla prostata. Di particolare importanza sembrano per esempio essere geni coinvolti nella produzione di steroidi come il gene AT e 5-alfa reduttasi (SRD5A2) che catalizza la trasformazione del testosterone in DHT.

Quello che è certo a questo punto è che per sessant'anni la comunità medica si è rifiutata di usare terapie correttive dell'andropausa per la paura che il testosterone potesse dare luogo ad un cancro. Sembra che questa paura fosse largamente infondata e per questo una comunità crescente di medici oggi ritiene sia necessario trattare le complesse degenerazioni causate dal calo del testosterone nell'uomo che invecchia. Livelli ridotti di testosterone non proteggono dal tumore della prostata e anzi potrebbero aumentarne il rischio soprattutto se associati ad elevati livelli di estrogeni. E' importante comunque sottolineare che nei soggetti in cui esiste un tumore e soprattutto in quelli già trattati con terapie soppressive del testosterone, una sua assunzione potrebbe accelerare la crescita del tumore.

<http://www.erboristeriarcobaleno.com/lui.html>