

Εισαγωγή/ Σκοπός

Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη αποτελούν έναν ανομοιογενή πληθυσμό, όσον αφορά την επιθετικότητα της νόσου (1). Η σχέση των στεροειδών ορμονών με την επιθετικότητα του καρκίνου του προστάτη είναι ασαφής (2), ενώ για την Αντι-Μυλλέριο Ορμόνη (Anti-Mullerian Hormone: AMH) ξέρουμε ότι προκαλεί απόπτωση προστατικών καρκινικών κυττάρων in vitro (3). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τη σχέση της AMO και των στεροειδών ορμονών με την επιθετικότητα του καρκίνου του προστάτη.

Ασθενείς & Μέθοδοι

Μελετήθηκαν προοπτικά διαδοχικοί ασθενείς της κλινικής μας με που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή. Μετρήθηκαν στον ορό του αίματος προεγχειρητικά τα εξής: τεστοστερόνη, φυλοδεσμευτική σφαιρίνη, αλβουμίνη, ωχρινοτρόπος ορμόνη, θυλακιοτρόπος ορμόνη, οιστραδιόλη, θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, ανδροστενεδιόνη και AMH (ELISA II, ROCHE). Η ελάχιστη παρακολούθηση των ασθενών μετεγχειρητικά τέθηκε στα 5 έτη. Μεταβλητές της επιθετικότητας του καρκίνου ορίστηκαν το μετεγχειρητικό Gleason Score (GS) ≥8,η νόσος pT3 κατά TNM και η ανάπτυξη βιοχημικής υποτροπής του PSA.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και επίπεδα ορμονών στο δείγμα.						
	MO	TA		Ορμόνες	MO	TA
Ηλικία (έτη)	64.8	6.7		Αλβουμίνη (g/dl)	4.2	0.33
Προεγχειρητικά				SHBG (nmol/l)	49.9	19,01
PSA (ng/dl)	9.3	5.4		Τεστοστερόνη (ng/dl)	452.9	83.3
		N	%	Ελεύθερη Τεστοστερόνη (ng/dl)	7.4	3.4
PRX Gleason Score	6	34	37.4	Βιοδιαθέσιμη Τεστοστερόνη (ng/dl)	170.6	79.7
	7	45	49.5			
	8-10	12	13.2			
Κλινικό Στάδιο κατά TNM	T1c	31	34.1	DHEA-S (μg/dl)	156.8	85.3
	T2a	20	22.0			
	T2b	23	25.3			
EAU Risk Group	T2c	17	18.7			
	Low	22	24.2	Ανδροστενεδιόνη (ng/ml)	2.8	1.0
	Mediu m	43	47.3			
	High	26	28.6			
Μετεγχειρητικά				Οιστραδιόλη (pg/ml)	25.4	11.5
MTX Gleason Score	6	21	23.1	LH (mIU/ml)	4.6	2.3
	7	49	53.8			
	8-10	21	23.1			
MTX στάδιο κατά TNM	pT2	51	56	FSH (mIU/ml)	6.6	3.4
	pT3	40	44			
Λεμφαδενική νόσος	Nx	22	24.1	AMH (ng/ml)	4.2	2.3
	N0	62	68.2			
	N1	7	7.7			
Follow-up						
Υπολειπόμενη Νόσος		23	25.2			
Βιοχημική Υποτροπή PSA		31	34.1			
Επιβίωση Ελεύθερη Νόσου		34	37.4			
Χάθηκαν στο follow-up		3	3.3			

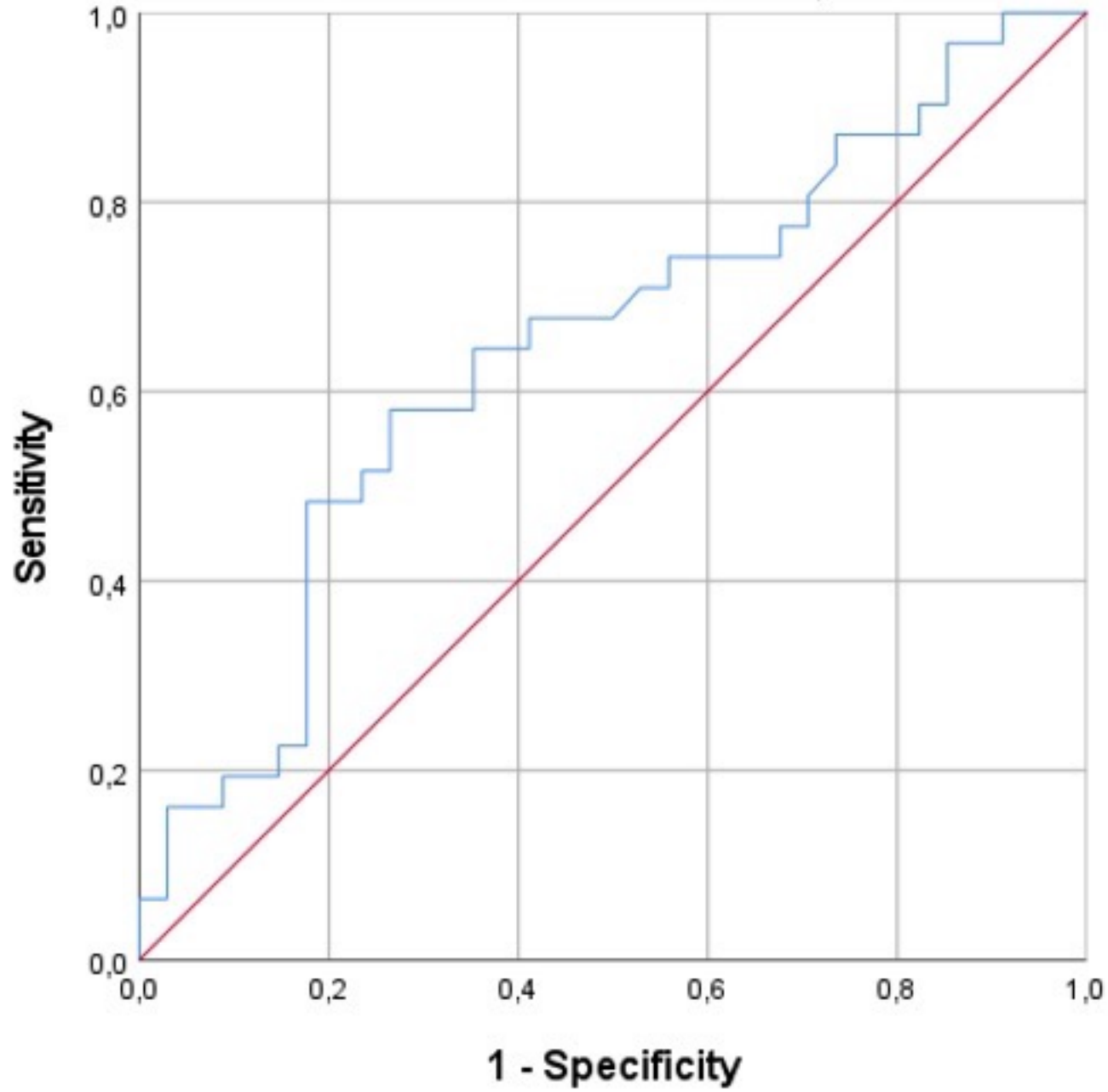
Αποτελέσματα

Συνολικά 91 ασθενείς μελετήθηκαν με μέση ηλικία 64,8 έτη, μέσο PSA 9,3 ng/dl και διάμεσο GS 7. Το υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του δείγματος φαίνονται στον Πίνακα 1. Χαμηλά επίπεδα AMH στο αίμα συσχετίστηκαν με υψηλότερα GS μετεγχειρητικά (p=0.001), όπως και με βιοχημική υποτροπή (p=0.043). Από τις λουιές μετρήσεις, μόνο η αλβουμίνη συσχετίστηκε αρνητικά με την pT3 νόσο (p=0.008).

Στη συνέχεια, έγινε ειδική ανάλυση για την AMH και τη βιοχημική υποτροπή του PSA. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, η παλινδρόμηση κατά Cox έδειξε ότι η AMH είναι στατιστικά σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για τη βιοχημική υποτροπή (p=0.013). Πιο συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση της AMH κατά 1 ng/ml, η πιθανότητα για βιοχημική υποτροπή μειώνεται κατά 20.8% (HR= 0.792).Η ανάλυση κατά ROC (Εικόνα 1) έδειξε ότι το κατώφλι όριο τιμής της AMH των 3,06 ng/dl δίνει μια θετική προγνωστική αξία 71.4% και αρνητική προγνωστική αξία 63,3% για τη βιοχημική υποτροπή (AUC 0.646, 95% CI 0.510-0.782, p=0.043). Επιπλέον, όπως φαίνεται στην ανάλυση Kaplan-Meier στην Εικόνα 2, βρέθηκε ότι η επιβίωση ελεύθερη νόσου είναι υψηλότερη στους ασθενείς με AMH≥ 3.06 ng/ml (p=0.004).

Πίνακας 2. Ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox για την AMH and και το pT3 αναφορικά με τη βιοχημική υποτροπή του PSA.					
	Regression Co-efficient (B)	Standard Error – SE (B)	p value	Exp (B) – Hazard Ratio	95% CI for Hazard Ratio
AMH	-0.233	0.094	0.013*	0.792	0.659-0.952
pT3	1.238	0.370	<0.001**	3.447	1.668-7.126
* σημαντικό στο επίπεδο 0.05.					
** σημαντικό στο επίπεδο 0.005.					

Εικόνα 1. Η καμπύλη ROC για τη βιοχημική υποτροπή του PSA, το cut-off της AMH στο 3,06 ng/ml.



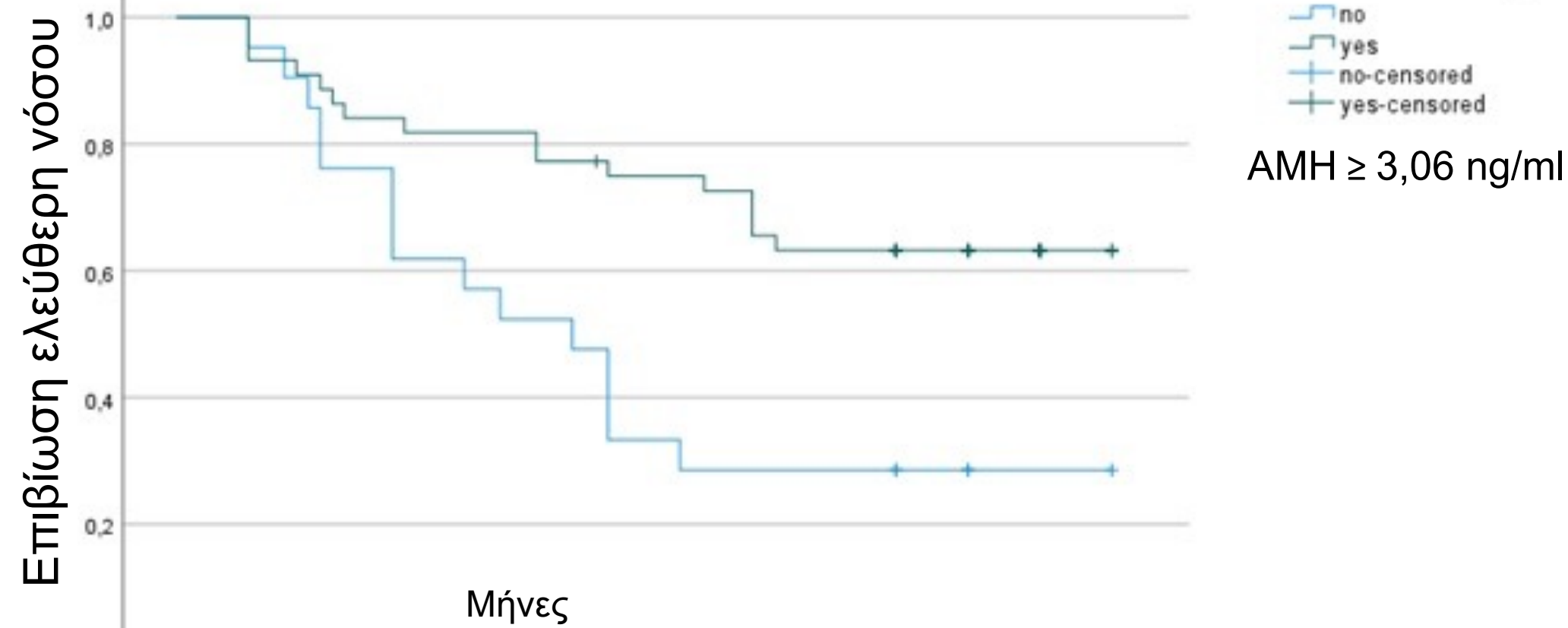
Συζήτηση

Είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει συσχέτιση των επιπέδων της AMH στο αίμα με την επιθετικότητα του καρκίνου του προστάτη μετά τη ριζική προστατεκτομή. Υπάρχει και προγενέστερη μελέτη που διερευνήσε το ρόλο της AMH σαν εργαλείο ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη, χωρίς όμως να βρει κάποια συσχέτιση (4). Η μέτρηση της AMH αποτελεί μια αντικειμενική μέτρηση στον ορό, σε σχέση με την υποκειμενική εκτίμηση του GS από έναν παθολογοανατόμο (5). Αυτό καθιστά την AMH ένα χρήσιμο εργαλείο για την καθημερινή κλινική πράξη, προκειμένου οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα AMH να ενημερώνονται για την πιθανή επιθετικότητα της νόσου και επίσης, οι ουρολόγοι να παρακολουθούν πιο στενά αυτούς τους ασθενείς.

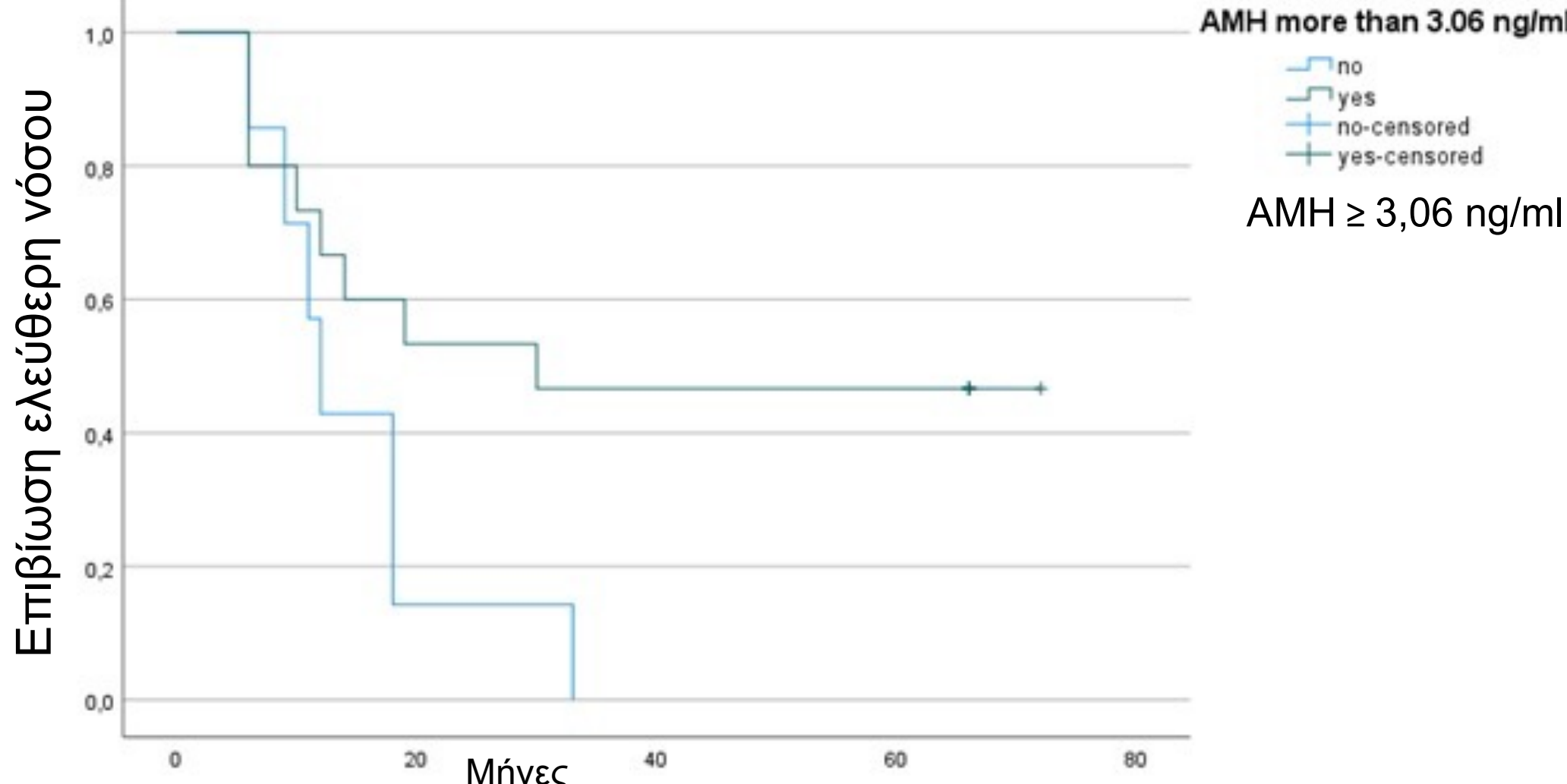
Συμπεράσματα

Χαμηλά επίπεδα AMH συσχετίζονται με επιθετικό καρκίνο του προστάτη σε αυτή την ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή. Επομένως, θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για τη βιοχημική υποτροπή του PSA.

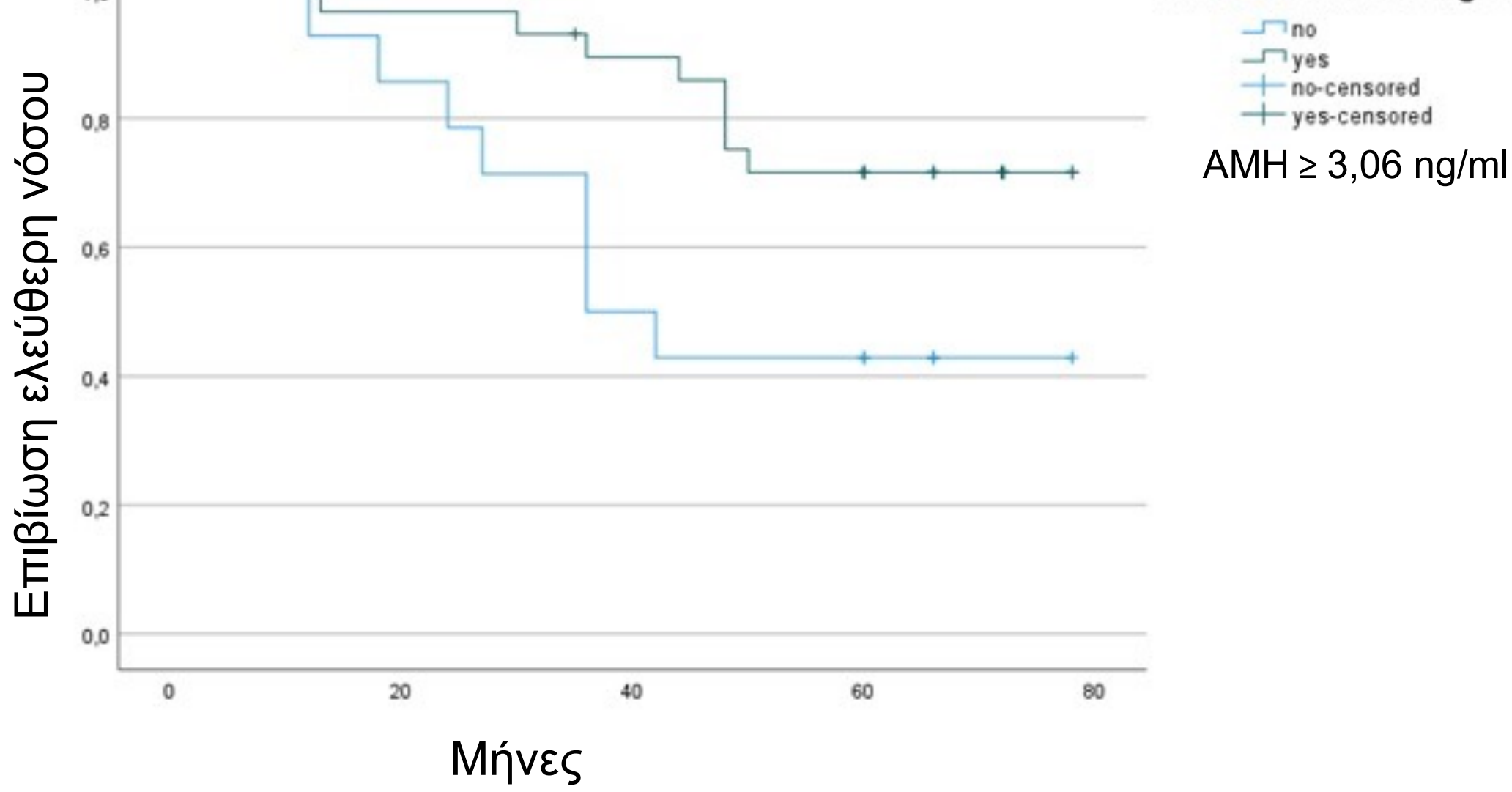
Εικόνα 2^a. Ανάλυση Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με τη βιοχημική υποτροπή του PSA, ανεξάρτητα από το ιστοπαθολογικό στάδιο.



Εικόνα 2^b. Ανάλυση Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με τη βιοχημική υποτροπή του PSA για ασθενείς με pT3.



Εικόνα 2^γ. Ανάλυση Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με τη βιοχημική υποτροπή του PSA για ασθενείς με pT2.



Βιβλιογραφία

- Tolkach Y, Kristiansen G. The Heterogeneity of Prostate Cancer: A Practical Approach. Pathobiology [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 1];85(1–2):108–16.
- Cabral PHO, Iwamoto MW, Fanni VSS, Barros L da R, Cardoso SN, Mello LF, et al. Study of testosterone as a predictor of tumor aggressiveness in patients with prostate cancer. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2013 Apr;39(2):173–81.
- Segev DL, Hoshiya Y, Hoshiya M, Tran TT, Carey JL, Stephen AE, et al. Mullerian-inhibiting substance regulates NF–κB signaling in the prostate in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2002 Jan 8 [cited 2022 Jul 24];99(1):239–44.
- Sklavos MM, Zhou CK, Pinto LA, Cook MB. Prediagnostic circulating anti-Müllerian hormone concentrations are not associated with prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2014 Nov;23(11):2597–602.
- Sooriakumaran P, Lovell DP, Henderson A, Denham P, Langley SEM, Laing RW. Gleason scoring varies among pathologists and this affects clinical risk in patients with prostate cancer. Clin Oncol R Coll Radiol G B. 2005 Dec;17(8):655–8.