Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis.

Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P, Fitzpatrick J, Burnett AL, Boniol M. BJU Int. 2016 Jan 18. doi: 10.1111/bju.13417. [Epub ahead of print]

RIASSUNTO

OBJECTIVE: To review and quantify the association between endogenous and exogenous testosterone and prostate specific antigen (PSA) and prostate cancer.**METHODS:**Literature searches were performed following the PRISMA guidelines. Prospective cohort studies that reported data on the associations between endogenous testosterone and prostate cancer, and placebo controlled randomised trials of testosterone replacement therapy (TRT) that reported data on PSA and/or prostate cancer cases were retained. Meta-analyses were performed using random-effects models with tests for publication bias and heterogeneity.**RESULTS:**Twenty estimates were included in a meta-analysis which produced a summary relative risk of prostate cancer for an increase of 5 nmol/L of testosterone of 0.99 (95% CI (0.96, 1.02)) without heterogeneity ($I^2 = 0\%$). Based on 26 trials, the overall difference in PSA levels following onset of use of TRT was 0.10 ng/mL (-0.28, 0.48). Results were similar when conducting heterogeneity analyses by mode of administration, region, age at baseline, baseline testosterone, trial duration, type of patients and type of testosterone replacement therapy. The summary relative risk of prostate cancer as an adverse effect from 11 TRT trials was 0.87 (0.30; 2.50). Results were consistent across studies.**CONCLUSIONS:**Prostate cancer appears to be unrelated to endogenous testosterone levels. Testosterone replacement therapy for symptomatic hypogonadism does not appear to increase PSA levels nor the risk of prostate cancer development. The current data are reassuring although some care is essential until multiple studies with longer follow-up are available.

COMMENTO

Il ruolo del testosterone, come ampiamente dimostrato dalla sintomatologia dell'ipogonadismo ad insorgenza tardiva (LOH), si estrinseca ben oltre la sfera della vita sessuale; al fine di migliorare i sintomi di questa "condizione clinica e biochimica", come la definiscono le linee guida delle principali società scientifiche internazionali, la terapia sostitutiva con testosterone è stata riconosciuta come imprescindibile. Al di là delle recenti controversie in merito al presunto rischio cardiovascolare di questo trattamento, argomento di precedenti Aggiornamenti Clinici Scientifici, la terapia con testosterone è sempre stata associata alla congettura di un aumentato rischio di neoplasia prostatica. Recenti studi in materia hanno tuttavia dimostrato come questo supposto rischio sia in realtà un falso mito della medicina moderna: la meta-analisi di Boyle e colleghi rappresenta un'ennesima prova dello scarso, o persino inesistente, ruolo del testosterone – esogeno e endogeno – nell'insorgenza del tumore prostatico.

Per quanto riguarda la produzione endogena, la valutazione della letteratura scientifica esistente, con una media di 10 anni di follow-up, non ha mostrato significativa associazione fra la testosteronemia totale e il rischio di neoplasia; in particolare, la valutazione è stata eseguita misurando l'aumento del rischio di neoplasia a seguito di un aumento di 5 nmol/l (144 ng/dl) nei livelli di testosterone totale, corrispondente alla differenza media tra i terzili delle popolazioni incluse nello studio. I risultati della metanalisi sono compatibili con lo studio dell'EHPCCG (Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group), che già nel 2008 aveva mostrato la mancanza di una significativa associazione fra incidenza di neoplasia e concentrazione plasmatica di ormoni sessuali.

La valutazione degli effetti della terapia sostitutiva androgenica sulla prostata è stata condotta sia sul versante biochimico (aumento del PSA), sia sul versante clinico (riscontro di neoplasia). Su questo aspetto, la validità degli studi esaminati da Boyle e colleghi è compromessa da un breve follow-up, spesso inferiore all'anno, che inficia la potenza statistica della meta-analisi. Limitatamente a quanto emerso dai dati a disposizione degli autori, il trattamento con testosterone

non sembra essere associato a aumenti del PSA, né ad una maggiore incidenza di neoplasia: anche qui, i dati sembrano confermare quanto già emerso in recenti analoghi studi.
Gli autori sottolineano come, alla luce della letteratura scientifica degli ultimi anni, i dati sembrino sconfessare il ruolo del testosterone come fattore coinvolto nell'insorgenza di patologia prostatica di tipo oncologico; tuttavia, nonostante i risultati della meta-analisi siano chiaramente favorevoli, è necessario riflettere su quale possa essere l'impatto della bassa potenza statistica su una condizione di questo rilievo, e sarà fondamentale ripetere studi meta-analitici anche quando protocolli clinici con maggiore follow-up saranno disponibili.

Francesco Romanelli, Andrea Sansone
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia
Sapienza – Università di Roma
Viale Regina Elena 324, 00161 Roma
email: francesco.romanelli@uniroma1.it