

Prostate cancer: a newly discovered route for testosterone to reach the prostate. Treatment by super-selective intraprostatic androgen deprivation
Andrologia 2009;41:305-315; DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00972.x

Y. GAT (1), S. JOSHUA (2) & M. G. GORNISH (3)

(1) Andrology-Interventional Radiology, Maynei Hayeshua medical center and Department of Condensed Matter Physics, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel; (2) Department of Chemistry, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; (3) Andrology-Interventional Radiology, Maynei Hayeshua Medical Center Bnei Brak, Israel

Correspondence to: Yigal Gat, MSc, MD, PhD, Department of Condensed Matter Physics, Weizmann Institute of Science, 76100 Rehovot, Israel. Tel.: +972 523 630377; Fax: +972 3 673 7590; E-mail: yigal.gat@weizmann.ac.il

The prostate, an androgen-regulated exocrine gland, is an integral part of the male reproductive system which has an essential function in sperm survival and motility in its long hostile route to meet and fertilise the egg in the Fallopian tube. Testosterone is known to be the key, obligatory regulator of the prostate, that promotes the development and progression of prostate cancer (PCa). Yet, the pathophysiological mechanism of PCa remains unclear and its causal relation to serum testosterone has not been established. Here, we report on the discovery of a previously unrecognized route of flow of free testosterone (FT), at a concentration of 130 times the physiological levels, reaching the prostate via the testicular and prostate venous drainage systems, bypassing the systemic circulation. This condition results from the malfunction of the vertically oriented testicular venous drainage system in humans, a phenomenon with a prevalence that increases rapidly with age, which causes deviation of the testicular venous flow from its normal route. Early results of an interventional radiological procedure, superselective intraprostatic androgen deprivation therapy are discussed. This treatment has resulted in decrease in prostate volume, and serum PSA, with disappearance of cancerous cells on repeat biopsies in five of six patients. Some of the unresolved biological enigmatic questions associated with PCa are discussed. We conclude that pathological flow of FT from the testes directly to the prostate in an extremely high concentration, via the testicular-prostate venous drainage systems was identified, may explain the mechanism for the development of PCa. We suggest a time-window for eradication of localised, androgen-sensitive, PCa cells. We anticipate that this treatment may retard, stop or even reverse the development of the disease. A mechanism for the evolution of PCa is discussed.

Il cancro prostatico: la scoperta di una nuova via per il testosterone per arrivare alla prostata. Il trattamento di deprivazione androgenica intraprostatica super-selettiva

La prostata, una ghiandola esocrina androgeno-regolata, è una parte integrale del sistema riproduttivo maschile che ha una funzione essenziale nella sopravvivenza e nella motilità degli spermatozoi nella lunga e ostile via per incontrare e fertilizzare l'uovo nella tuba di Falloppio. È noto che il testosterone è la chiave, regolatrice obbligatoria della prostata, che promuove lo sviluppo e la progressione del cancro prostatico (PCa). Inoltre, il meccanismo fisiopatologico del PCa rimane non chiaro e la sua relazione causale con il testosterone serico non è stata definita. Riferiamo qui della scoperta di una via sinora non determinata per il flusso di testosterone libero (FT), a una concentrazione 130 volte maggiore dei livelli fisiologici, per arrivare alla prostata tramite i sistemi di drenaggio venoso testicolare e prostatici, evitando la circolazione sistemica. Questa condizione deriva dal malfunzionamento del sistema di drenaggio venoso testicolare orientato verticalmente negli uomini, un fenomeno con una prevalenza che aumenta rapidamente con l'età e che causa la deviazione del flusso venoso testicolare dalla sua normale via. Sono qui discussi i risultati preliminari di una procedura di intervento radiologico, la terapia di deprivazione androgenica intraprostatica superselettiva. Questo trattamento ha prodotto la riduzione del volume prostatico e del PSA serico, con la scomparsa delle cellule cancerose in biopsie ripetute in cinque su sei pazienti. Sono anche discusse alcune questioni biologiche enigmatiche non risolte associate al PCa. Abbiamo concluso che il flusso patologico del FT dai testicoli direttamente alla prostata in una concentrazione fortemente elevata tramite l'identificato sistema di drenaggio venoso testicolo-prostatico, può spiegare il meccanismo dello sviluppo del PCa. Sugeriamo un tempo-finestra per la eradicazione delle cellule localizzate del PCa androgeno-sensibili. Anticipiamo che il trattamento può ritardare, bloccare o anche revertire lo sviluppo della malattia. Abbiamo discusso inoltre un meccanismo per l'evoluzione del PCa.

Il commento - Gli Autori hanno già sviluppato nel 2008 (*Andrologia* 2008;40:273-281) le medesime considerazioni nella relazione tra varicocele e BPH, l'ipertrofia prostatica benigna o adenoma prostatico, e che noi abbiamo commentato in questa sede. Ora hanno opportunamente, seppure preliminarmente (solo 6 sono i casi studiati), hanno svolto l'analisi in relazione al cancro prostatico. È particolarmente interessante il fatto che le condizioni che si realizzano sono assolutamente analoghe, quindi la presenza di reflusso pelvico per varicocele mono o bilaterale anche di grado moderato induce un sovraccarico intraprostatico del

testosterone prevalentemente libero (il testosterone si lega alle proteine trasportatrici dopo la sua immissione in circolo) e quindi immediatamente utilizzabile dalle cellule in ragione di circa 130 volte il valore medio fisiologico, confermando quanto già fu dimostrato, con una assenza di correlazione con il livello del testosterone circolante. Tale stato stimola lo sviluppo di cellule cancerose che tuttavia quando entrano in circolo danno difficilmente luogo a metastasi, trovando condizioni di androgeni troppo basse. Lo stato di sovraccarico permane anche in presenza di terapia antiandrogenica con i medesimi effetti sullo sviluppo delle cellule cancerose poiché a livello prostatico il livello rimane comunque superiore di circa 5 volte il valore fisiologico; tuttavia si presenta un problema in più relativo alla maggiore facilità della emergenza di cellule meno sensibili al testosterone e più aggressive che in circolo sono in grado di produrre metastasi a maggiore crescita. Gli Autori sottolineano che in queste condizioni in realtà la soppressione del testosterone a livello generale non raggiunge l'obiettivo voluto, anzi tende a favorire lo sviluppo delle forme insensibili al testosterone e che quindi diffondono comunque. Peraltro la somministrazione di testosterone per via generale non modifica sostanzialmente il livello già alto del testosterone libero intraprostato ivi portato dal reflusso testicolo-prostatico. La soluzione proposta è il blocco delle vene comunicanti e insufficienti con scleroterapia superselettiva, procedura con la quale hanno ottenuto un importante esito utile sulle condizioni della prostata soggetta a cancro, sino alla scomparsa delle cellule cancerose ancora intraprostatiche. La procedura non è semplice e richiede, oltre al reparto radiologico debitamente attrezzato, una buona capacità operativa specifica e certo non avrà larga diffusione nel breve-medio periodo; in ogni caso non è detto che tale procedura riesca ad essere stabile nel tempo anche se attuata con la massima cura poiché la rete pelvica è estremamente complessa e nessuno può garantire che la chiusura di alcune vene isoli il reflusso testicolo-prostatico. Lo studio svolto ora e in precedenza ci ha fatto riflettere sulla procedura, certamente più invasiva, che si impiegava oltre 20 anni fa: l'orchietomia bilaterale. In quel modo di abbattere la produzione androgenica, ma, inconsapevolmente, si eliminava anche la ragione dell'incremento di testosterone libero nella prostata. Allora non applicava nessuna terapia sostitutiva, ma alla luce dei dati attuali lo si potrebbe fare; infatti l'orchietomia in un soggetto anziano, le cui condizioni della presenza tumorale oggi non danno indicazione alla prostatectomia radicale con tutto quanto questa comporta, non darebbe luogo a nessun problema di immagine in ragione dell'impianto di protesi testicolari e a nessun problema metabolico e gestionale in ragione della possibilità di applicare la terapia sostitutiva calibrata con testosterone per via generale che non porterebbe significativi livelli di testosterone libero intraprostato. Ovviamente la migliore prevenzione è la correzione radicale del varicocele bilateralmente e con tecniche radicali nelle età più giovani e anche se di modesto grado: lasciare un varicocele in sede non solo produce danni alla funzione testicolare, ma come osservato aumenta notevolmente il rischio di formazione sia di adenoma che di carcinoma prostatico.