

Ο Ρόλος των Αναστολέων της 5α Ρεδουκτάσης στην Πρόληψη του Καρκίνου του Προστάτη

Κωνσταντίνος Σταματίου, Κωνσταντίνος Ζιούτος
Γενικό Νοσοκομείο «ΤΖΑΝΕΙΟ»

The Role of the 5α Reductase Inhibitors in Prevention of Prostate Cancer

K. Stamatou, K. Zioutos
General Hospital of "Tzaneio"

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τεστοστερόνη στον προστάτη δε δρα άμεσα αλλά μέσω της μετατροπής της σε διυδροτεστοστερόνη (DHT), σε μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο 5α ρεδουκτάση. Η διυδροτεστοστερόνη είναι το κύριο και ισχυρότερο ανδρογόνο του προστατικού ιστού, υπεύθυνο για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της λειτουργίας του αδενικού επιθηλίου του προστάτη και αποτελεί περισσότερο από το 90% του συνόλου των ανδρογόνων στον προστάτη. Οι αναστολέις της 5α ρεδουκτάσης, αναστέλλοντας την παραγωγή της διυδροτεστοστερόνη μέσα στον προστάτη αδένα, χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στη θεραπεία της καλοίθους υπερπλασίας του προστάτη και αυξημένο ενδιαφέρον υπάρχει στον πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη του προστατικού καρκίνου. Στο συγκεκριμένο άρθρο γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη χρήση τους στη θεραπεία της καλοίθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) και την ενδεχόμενη χημειοπροστατευτική δράση τους στον προστατικό καρκίνο.

Λέξεις κλειδιά: Αναστολέις 5α ρεδουκτάσης, φιναστερίδη, καλοίθης υπερπλασία προστάτη, καρκίνος προστάτη, χημειοπροφύλαξη

ABSTRACT

Testosterone in prostate does not act directly but is converted to a more potent androgen, 5α dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5α reductase (especially the isoform type 2).

90% of testosterone is converted to DHT within the prostate. 5α reductase inhibitors by inhibiting the enzyme 5α reductase are now in widespread use for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) and recently have come under the spotlight in prevention of prostate cancer.

The following article reviews the literature and highlights the experience to date with 5α reductase inhibitors in BPH management and chemoprevention of prostate cancer.

Key words: 5α reductase inhibitors; finasteride; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; chemoprevention

Εισαγωγή

Η τεστοστερόνη στον προστάτη, αντίθετα με άλλα όργανα στόχους (σκελετικοί μύες, εγκέφαλος, σπερματικά σωληνάρια) δεν δρα άμεσα αλλά μέσω της μετατροπής της σε διυδροτεστοστερόνη (DHT) σε μία αντίδραση που λαμβάνει χώρα είτε στο κυτταρόπλασμα είτε στον πυρήνα του κυττάρου στόχου και καταλύεται από το ένζυμο 5α αναγωγάση (και κυρίως το ισοένζυμο του 2). Η διυδροτεστοστερόνη είναι το κύριο και ισχυρότερο ανδρογόνο του προστατικού ιστού υπεύθυνο για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της λειτουργίας του αδενικού επιθηλίου του προστάτη και απαρτίζει πλέον του 90% του συνόλου των ανδρογόνων στον προστάτη. Η δράση της DHT πραγματοποιείται με ένωση της στον υποδοχέα ανδρογόνων. Στον πυρήνα, το σύμπλεγμα DHT/υποδοχέα ανδρογόνου συνδέεται σε ειδικές θέσεις του DNA, αυξάνοντας την μεταγραφή ανδρογόνο-εξαρτώμενων γονιδίων, την σύνθεση πρωτεΐνων προάγοντας τελικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹.

Ο ζωτικής σημασίας ρόλος των ανδρογόνων στην ανάπτυξη του φυσιολογικού αλλά και του καρκινικού προστατικού κυττάρου καθώς επίσης και η απουσία καλοήθους υπερπλασίας και προστατικού καρκίνου στα άτομα με συγγενή ανεπάρκεια της 5α αναγωγάσης τύπου 2 οδήγησαν στην υπόθεση ότι η αναστολή της 5α αναγωγάσης μπορεί να έχει ένα χημείο-προστατευτικό ρόλο. Κατά μία άποψη, εφόσον η αναστολή της μετατροπής της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη έχει σαν μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, η χορήγηση αναστολέων της 5-α αναγωγάσης όχι μόνο θα εμπόδιζε τον πολλαπλασιασμό αλλά και θα ευνοούσε την καταστροφή των άτυπων κυττάρων. Σε επιβεβαίωση των παραπάνω ορισμένες πιλοτικές μελέτες αναστολέων της α αναγωγάσης στην θεραπεία της ΚΥΠ ανέδειξαν παρεμπιπόντως μείωση του ποσοστού προστατικού καρκίνου στην ομάδα αναστολέων της α αναγωγάσης σε σχέση με το ψευδοφάρμακο^{2,3}. Επιπλέον πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι η χορήγηση φιναστερίδης (finasteride) εμπόδισε τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων (LNCaP) in-vitro⁴, η χορήγηση turosteride ανέστειλε την πρόσδοτο προστατικού καρκίνου σε πειραματόζωα⁵, ενώ η χορήγηση epristeride ανέστειλε την αύξηση καρκινικών κυττάρων ανθρώπινων και ζωικών προστατικών αδένων⁶. Σε αντίθεση όμως με τα πειραματικά μοντέλα, μια μικρής κλίμακας μελέτη απόμων με υψηλό PSA και αρνητική βιοψία αποκάλυψε ότι παρά την χημειοπροφύλαξη με φιναστερίδη για 12 μήνες, η ομάδα της φιναστερίδης εμφάνισε καρκίνο στην επαναληπτική βιοψία σε μεγαλύτερη συχνότητα από εκείνη της ομάδας placebo⁷.

Σύμφωνα με τη δεύτερη άποψη, η αναστολή της 5α-reductase και η μη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη θεωρητικά θα οδηγούσε

σε συσσώρευση τεστοστερόνης στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του προστάτη. Τα διαρκώς αυξανόμενα επίπεδα τεστοστερόνης μπορούν μακροπρόθεσμα να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση λανθανόντων καρκινωμάτων⁸. Σε επιβεβαίωση της παραπάνω θεωρίας, μια μικρής κλίμακας πειραματική μελέτη απόμων με υψηλά επίπεδα PSA ορού αποκάλυψε ότι η χορήγηση φιναστερίδης πιθανώς να επιταχύνει τη μετατροπή της προστατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας σε διηθητικό καρκίνο. Άλλες ωστόσο μελέτες κατέδειξαν ότι τόσο η χορήγηση φιναστερίδης (εκλεκτικός αναστολέας της 5α αναγωγάσης) όσο και FK 143 (μη εκλεκτικός αναστολέας της 5α αναγωγάσης) μείωσε το ποσοστό ανάπτυξης προστατικού καρκίνου και την πρόσδοτη της νόσου σε πειραματόζωα^{9,10}. Πιο πρόσφατη μελέτη των Wurzel et al διαπίστωσε ότι οι αναστολέις της 5α-reductase όχι μόνο δεν αυξάνουν αλλά μειώνουν την ενδοπροστατική συγκέντρωση διυδροτεστοστερόνη και μάλιστα κατά 94% σχετικά με το ψευδοφάρμακο ενώ αντίθετα η διυδροτεστοστερόνη του ορού παραμένει σε σταθερά επίπεδα¹¹.

Η μακροχρόνια και μεγάλης κλίμακας μελέτη πρόληψης PCPT¹² δεν πέτυχε διευκρίνισε οριστικά το ρόλο των αναστολέων της 5-α-αναγωγάσης στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χορήγηση της φιναστερίδης κατά τη διάρκεια της μελέτης οδήγησε σε μια μείωση της εμφάνισης καρκίνου κατά 24,8%. Παρότι η μελέτη κατέδειξε μια τόσο μεγάλη, κλινικά αποδεδειγμένη, μείωση στην εμφάνιση καρκίνου στην ομάδα μελέτης της φιναστερίδης και θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι η αναστολή της 5-α-αναγωγάσης μειώνει σημαντικά την επίπτωση, η ανεύρεση υψηλότερου ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων (Gleason score 7-10) στην ομάδα της finasteride (6.4%) έναντι της ομάδας placebo (5.1%) δημιούργησε αμφιβολίες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την επίδραση. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε ότι το εύρημα του υψηλού ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων σε χρήστες finasteride εμφανίζεται παρεμπιπόντως και σε άλλη μελέτη με διαφορετικό στόχο και σχεδιασμό (MTOPS). Τόσο η εξήγηση όσο και η σημασία του φαινομένου δεν έχουν διεύρυνται σε προταθεί διάφορες υποθέσεις: 1) Η φιναστερίδη προκαλεί την ανάπτυξη κακώς διαφοροποιημένων προστατικών καρκίνων λόγω της αλλαγής του ορμονικού περιβάλλοντος, 2) αλλάζει τη μορφολογία του προστατικού κυττάρου καθιστώντας το μορφολογικά παρόμοιο με το καρκινικό προστατικό κύτταρο σε αντί-ανδρογονική θεραπεία, 3) με τη μείωση του προστατικού όγκου αναδεικνύει τους επιθετικότερους προστατικούς όγκους, 4) εκτρέπει κάποιους καρκίνους προς την επιθετικότερη μορφή, ή τέλος 5) παρέχει επιτυχή χημειοπροφύλαξη για όλους τους υπόλοιπους καρκίνους εκτός εκείνους που αναπόφευκτα θα εξελίσσονταν. Η πρώτη άποψη που υποστηρίχτηκε αρχικά ως η πι-

θανότερη¹³, θα υποστηρίζονταν από μια βαθμιαία και προοδευτική αύξηση στην αναλογία των κακώς διαφοροποιημένων προστατικών καρκίνων κατά τη διάρκεια των 7 ετών της μελέτης στην ομάδα της φιναστερίδη¹⁴. Αντίθετα όμως με τα αναμενόμενα, αυτή ήταν αυξομειούμενη με χαρακτηριστική πτωτική τάση μετά το τέταρτο έτος η οποία έφθινε βαθμιαία μέχρι το τελευταίο έτος της μελέτης. Η δεύτερη άποψη, που στηρίζεται στην παρατήρηση των ιστολογικών αλλαγών στην μορφολογία του προστατικού κυττάρου κατά τη διάρκεια αντί-ανδρογονικής θεραπείας¹⁵, θεωρεί ότι η αλλοίωση της ιστολογικής εικόνας του προστατικού ιστού από τους αναστολείς της 5 α-reductase επηρεάζει την διαβάθμιση της ιστολογικής διαφοροποίησης του καρκίνου καθιστώντας τον μορφολογικά παρόμοιο με τα κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα. Η άποψη αυτή αποτελεί μια εναλλακτική πειστική εξήγηση της ανεύρεσης υψηλού ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων στην ομάδα της φιναστερίδης. Πράγματι, τόσο η μελέτη υλικού βιοψιών όσο και η μελέτη παρασκευασμάτων προστατεκτομής κατέδειχναν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις από την επίδραση της φιναστερίδης επάνω στον καρκινικό προστατικό ιστό¹⁶ κυρίως μικρό μέγεθος αδένων και εξαφάνιση του στρώματος μεταξύ των αδένων αλλά και άλλες χωροταξικές αλλοιώσεις τις ιστολογίας του αδένα¹⁷ που παραπέμπουν στις ατροφικές βλάβες που συχνά ενυπάρχουν σε σειρές καρκινικών κυττάρων υψηλόβαθμου Gleason score^{18,19}.

Η τρίτη άποψη βασίζεται στην δυσαναλογία των ατόμων από τις δύο ομάδες που υποβλήθηκαν τελικά σε βιοψία προστάτη. Πολύ περισσότερα άτομα από την ομάδα placebo οδηγήθηκαν στη βιοψία και ως εκ τούτου διαγνώστηκαν περισσότεροι και μεγαλύτερης ιστολογικής ποικιλίας καρκινώματα στην ομάδα αυτή σε σχέση με την ομάδα της φιναστερίδης. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, υπήρξε μείωση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση προς θεραπεία των συμπτωμάτων της ΚΥΠ στην ομάδα της finasteride λόγω ακριβώς της φιναστερίδης. Πράγματι, καθώς οι ασθενείς της ομάδας της φιναστερίδης που υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή ήταν λιγότεροι από την ομάδα placebo, λιγότεροι ήταν και οι μικροσκοπικοί καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι που αποτελούν συχνά τυχαίο εύρημα στο υλικό της προστατεκτομής. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι ο αριθμός των καρκίνων υψηλόβαθμου Gleason score που εντοπίστηκαν στις βιοψίες ήταν σχεδόν ο ίδιος και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, η απώλεια της διάγνωσης κάποιων καλά και μέτρια διαφοροποιημένων νεοπλασμάτων λόγω της αλλαγής στην τιμή του PSA και της απικής εντύπωσης της ΔΕΠ αποτελεί άλλη μια πιθανή εξήγηση του μικρότερου ποσοστού ανίχνευσης όγκων καλής διαφοροποίησης στην ομάδα της φιναστερίδης. Καθώς μάλιστα όσο μικραίνει είναι το μέγεθος του αδένα τόσο περισσότερο εξασφαλίζεται η επαρκής δειγματοληψία, η παράλληλη μείωση του προστατικού όγκου στην ομά-

δα της finasteride αύξησε την πιθανότητα ανίχνευσης των επιθετικότερων προστατικών όγκων²⁰. Αντίθετα με τις προηγούμενες, η άποψη που υποστηρίζει ότι η φιναστερίδη εκτρέπει κάποιους καρκίνους προς την επιθετικότερη μορφή, μάλλον δεν ευσταθεί. Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων δεν συνδέθηκε με ανευπλοείδια του DNA σε στατιστικά σημαντικό βαθμό²¹ ούτε επέδρασε στην ιστολογική εμφάνιση²² αλλά και στην έκταση της υψηλόβαθμης PIN²³. Επιπλέον ενώ στους καρκίνους με Gleason score 1-3 η δραστηριότητα της 5-α-αναγωγάσης είναι ελάχιστη, στους καρκίνους με Gleason score 4 και 5 δεν αποδείχτηκε καμία επίδραση²⁴. Αληθοφανής τέλος θα μπορούσε να είναι και η πέμπτη άποψη που πρεσβεύει ότι το αποτέλεσμα δεν αντιπροσωπεύει έναν αυξανόμενο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκινώματος υψηλής κακοήθειας αλλά μάλλον μια μείωση στον κίνδυνο ανάπτυξης όγκων χαμηλότερου βαθμού Gleason παρέχοντας επιτυχή χημειοπροφύλαξη για όλους τους υπόλοιπους καρκίνους εκτός εκείνους που αναπόφευκτα θα εξελίσσονταν.

Ορισμένοι ερευνητές μάλιστα υποστηρίζουν ότι η ντουταστερίδη (dutasteride) που αναστέλλει και τους δύο υποτύπους (τύπος 1 και 2) των αναστολέων της αναγωγάσης θα έχει μεγαλύτερη χημειοπροφύλακτική δράση από ότι η φιναστερίδη¹⁷ η οποία αναστέλλει μόνο τον τύπο 2 (που πιθανότατα σχετίζεται λιγότερο με τον προστατικό καρκίνο). Τα αποτελέσματα της διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης καλά σχεδιασμένης μελέτης REDUCE (8000 συμμετέχοντες, ηλικίας μεγαλύτερης από 55 έτη, επίπεδα PSA έως 2.5 ng/mL για τα άτομα ηλικίας μικρότερης από 60 έτη), που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χημειοπροφύλαξης με ντουταστερίδη 0.5 mg αναμένονται με ενδιαφέρον²⁵. Εάν η χημειοπροφύλακτική δράση των αναστολέων της 5-α αναγωγάσης είναι επιτυχής, ακόμη και αυτή περιορίζεται στους καρκίνους που δυνητικά είναι λιγότερο επιθετικοί (στην περίπτωση που η εύρεση περισσότερων καρκινωμάτων υψηλής κακοήθειας δεν αποτελεί artifact), η ωφέλεια από την υιοθέτηση της θα ήταν πάρα πολύ μεγάλη από την μείωση του κόστους για την θεραπεία του προστατικού καρκίνου αλλά και την όποια μείωση των επεμβάσεων για την ΚΥΠ. Από την άλλη πλευρά τόσο το ίδιο το φάρμακο όσο και οι παρενέργειες και οι συνθήκες που σχετίζονται με την χρήση του θα εξακόντιζαν το κόστος μιας τέτοιας προσπάθειας σε δυσθεώρητα ύψη. Υποθέτοντας ότι το 60% των ανδρών στην ηλικία άνω των 55 ετών θα ήταν επιλέξιμοι για τη θεραπεία, και το 50% αυτών θα ελάμβανε τελικά χημειοπροφύλαξη, οι Steven B. Zeliadt et al. υπολόγισαν ότι οι ετήσιες ιατρικές στις ΗΠΑ θα αυξάνονταν κατά \$2,2 δισεκατομμύρια για τα άτομα ηλικίας 55 έως 64 έτη και \$1,2 δισεκατομμύρια για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών μόνο από την συνταγογράφηση²⁶. Καθώς η φιναστερίδη¹⁷ μειώνει τα επίπεδα του PSA -του κύριου διαγνωστικού εργαλείου σήμερα στον προσυμπτωμα-

τικό έλεγχο- οι υποψήφιοι λήπτες χημειοπροφύλακτικής αγωγής -δηλαδή όλος ο ανδρικός πληθυσμός- θα έπρεπε όχι μόνο να καθορίσουν το επίπεδο PSA πριν από την έναρξη της αγωγής αλλά και να υποβληθούν σε βιοψία εάν το επίπεδο PSA είναι πάνω από την τιμή βάσης προσθέτοντας επιπλέον κόστος στο εγχείρημα. Επιπλέον, παρότι το σκεύασμα είναι καλώς ανεκτό καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργία σε μακρόχρονη χορήγηση δεν είναι σπάνιες²⁷ θεωρείται να είναι πιθανό μια αύξηση στη συνταγογράφηση φαρμάκων όπως των αναστολέων της 5PDE από άνδρες σεξουαλικά ενεργείς υπό χημειοπροφύλαξη, να πολλαπλασιαστεί περαιτέρω το κόστος μιας μαζικής χορήγησης.

Συμπέρασμα

Είναι πιθανώς πρώιμο να αποφανθεί κανείς για τη χρήση των αναστολέων της 5^a αναγωγάσης στην πρόληψη του προστατικού καρκίνου, καθώς οι μέχρι τώρα ενδείξεις δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για να τεκμηριωθεί η ακριβής επίδραση τους στην φυσική ιστορία του προστατικού καρκίνου. Επιπλέον ερωτήματα ηθικά και επιστημονικά πρέπει να απαντηθούν: Εφόσον η αλλαγή των διατροφικών συνθησιών μπορεί επίσης να επιτύχει μείωση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη πάλι με τον ίδιο μηχανισμό²⁸⁻³¹ γιατί να μην προτιμηθεί η προώθηση ενός φυσικού τρόπου προφύλαξης. Το όφελος από τη μείωση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε ένα άτομο μπορεί να αντιρροπθεί από κάποιες πιθανές παρενέργειες -όπως η διαταραχή στην εκσπερμάτιση, η διαταραχή στη libido κλπ- όσο σπάνιες και αν είναι; Αν ναι σε ποιους; σε πια ηλικία αρχίζει να χορηγείται; Πόσο συχνά; Σε όλους καθημερινά; Ισως θα είχαμε περισσότερα χρήσιμα συμπεράσματα ως προς την χημειοθεραπευτική αποτελεσματικότητα της με σαφώς μικρότερο κόστος εάν με ένα καλά σχεδιασμένο πρωτόκολλο μελέτης οι αναστολείς της 5^a αναγωγάσης χορηγούντων χημειοπροφύλακτικά σε ασθενείς με ιστορικό οικογενειακού καρκίνου του προστάτη.

Βιβλιογραφία

- I. McConnell JD: Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76.
2. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoechner K, Andriole G; ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types I and 2 (duasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60:434-441.
3. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of duasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004;63:709-715.
4. Bologna, M., Muzi, P., Biordi, L., Festuccia, C. and Vicentini, C. Finasteride dose-dependently reduces the proliferation rate of the LnCap human prostatic cancer cell line in vitro. *Urology*, 1995;45: 282
5. Levy, M. A., Brandt, M., Sheedy, K. M., Dinh, J. T., Holt, D. A., Garrison, L. M. et al: Epristeride is a selective and specific uncompetitive inhibitor of human steroid 5 alpha-reductase isoform 2. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1994; 48: 197
6. Lamb, J. C., Levy, M. A., Johnson, R. K. and Isaacs, J. T. Response of rat and human prostatic cancers to the novel 5 alpha-reductase inhibitor, SK & F I05657. *Prostate*, 1992;21:15
7. Cote, R. J., Skinner, E. C., Slaem, C. E., Mertes, S. J., Stanczyk, F. Z., Henderson, B. E. et al: The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer*, 1998;78: 413
8. Pitts Jr WR. Letter re: chemoprevention of urological cancer. *J Urol* 2000; 163: 1260-1261.
9. Tsukamoto, S., Akaza, H., Onozawa, M., Shirai, T. and Ideyama, Y. A five-alpha reductase inhibitor or an antiandrogen prevents the progression of microscopic prostate carcinoma Roumeguere, T. et al: Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000; 38: 218
10. Esmat, A. Y., Refaie, F. M., Shaheen, M. H. and Said, M. M. Chemoprevention of prostate carcinogenesis by DFMO and/or finasteride treatment in male Wistar rats.
11. Wurzel R, Ray P, Major-Walker KY, Bourbina Shannon J. Inhibition of type I and type II 5α-reductase with dutasteride (0.5 mg) significantly reduces intraprostatic dihydrotestosterone in BPH patients. Program and abstracts of the American Urological Association 2006; Annual Meeting; May 20-25 Atlanta, Georgia. Abstract 1635.
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215-224.
13. Scardino, P. T.: The prevention of prostate cancer—the dilemma continues. *N Engl J Med*, 2003;349: 297,
14. Andriole G, Bostwick D, Civantos F, Epstein J, Scott L, McConnell J, Roehrborn S. The effects of 5^a-reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer

- prostatic hyperplasia. *Prostate*, 2001; 46: 45
19. Hochberg, D. A., Basillote, J. B., Armenakas, N. A., Vasovic, L., Shevchuk, M., Pareek, G. et al: Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2002;167:1731.
20. Kaplan S, 5-Alpha-Reductase Inhibitors and the Prevention of Prostate Cancer: An Expert Interview. *Medscape Urology*. 2006;8(1)
21. Ferguson, J., Zincke, H., Ellison, E., Bergstrahl, E. and Bostwick, D. G.: Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. *Urology*, 1994;44: 91,
22. Sommerville, M. and Rittmaster, R. S.: Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 537
23. Montironi, R., Valli, M. and Fabris, G.: Treatment of benign prostatic hyperplasia with 5-alpha-reductase inhibitor: morphological changes in patients who fail to respond. *J Clin Pathol*, 1996;49:324,
24. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, et al. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: implications for Finasteride therapy of prostate cancer. *Prostate* 2003; 57:134–139.
25. Gomella LG. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol*. 2005; 15:29–32.
26. Zeliadt S, Etzioni R, Penson D, Thompson I, Ramsey S. Lifetime implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer. *Am Jour Medi* 2005;118: 850–857
27. Thompson IM. Prostate cancer prevention with finasteride. Program and abstracts of the American Urological Association 2006; Annual Meeting; May 20-25, 2006; Atlanta, Georgia. Course 15 IC.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. «A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer». *J Natl Cancer Inst* 1993a; 85:1571.
29. Hirayama T. «Epidemiology of prostate cancer with special reference to the role of diet. (Monogr.)». *J. Natl Cancer Inst*. 1979; 53: 149-55.
30. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, et al: Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;8 7:1456.
31. Hamalainen EK, Adiercreutz H, Puska P, Pietinen P. Decrease of serum total and free testosterone during a low-fat high-fibre diet. *J Steroid Biochem*. 1983; 18: 369 -70.

Αξιολόγηση Ειδικών Αντισωμάτων Έναντι Παρβοϊού B19 σε Ασθενείς με Υποψία Λοίμωξης

Αγγελική Γεωργάκη, Χριστίνα Λούκα, Βαΐα Παπαδούλη, Φωτεινή Μητροπούλου, Νεκταρία Ρεκλείτη,
Ιωάννης Δανιήλ, Βασιλική Μαμάλη, Ολυμπία Ζαρκωτού, Καίτη Θέμελη-Διγαλάκη
Τμήμα Μικροβιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Evaluation of Specific Antibodies to Parvovirus B19 in Patients with Suspected Infection

A. Georgaki, Ch. Louka, V. Papadouli, F. Mitropoulou, N. Rekleiti, J. Daniil,
V. Mamali, O. Zarkotou, K. Themeli-Digalaki
Microbiology Dept of "Tzaneio" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ερευνητική εργασία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση σε δείγματα αίματος από 401 ασθενείς, 141 παιδιά και 260 ενήλικες (123 άνδρες / 137 γυναίκες). Ενενήντα (90/137) γυναίκες εξετάστηκαν ως μέρος του προγεννητικού ιατρικού τους σχεδίου, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα ύποπτα για λοίμωξη (PB19) όπως πυρετός, εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις, λευκοπενία, αναιμία και μυοκαρδίτιδα.

Ο προσδιορισμός των τίτλων IgM και IgG προς (B19v) πραγματοποιήθηκε με EIA (Virion / Serion, Wurzburg-Germany). Μεγαλύτεροι τίτλοι αντισωμάτων IgM > 20IU ορίστηκαν ως οξεία λοίμωξη, υψηλοί τίτλοι IgM και IgG ερμηνεύτηκαν ως πρόσφατη και η παρελθούσα λοίμωξη περιεγράφηκε ως αυξημένος τίτλος αντισωμάτων IgG.

Επιβεβαιώθηκε η οξεία λοίμωξη σε 2 γυναίκες (2%) και 8 παιδιά (6%). Πρόσφατη λοίμωξη διαπιστώθηκε σε 19 παιδιά (13%), 11 άνδρες (9%) και 15 γυναίκες (11%). Αναλυτικά, 14 από τις 15 γυναίκες νοσηλεύθηκαν και 1 αντιμετωπίστηκε ως εξωτερικός

ασθενής. Η παρωχημένη λοίμωξη σε 5 παιδιά (4%), 29 άνδρες (24%) και 43 γυναίκες (31%), ανιχνεύθηκε. Η ανοσοποίηση παρατηρήθηκε στο 53% των γυναικών παραγωγικής ηλικίας. Η πρόσφατη λοίμωξη υπολογίστηκε σε ποσοστό 13% για το 2013, 7% για το 2014, 13% για το 2015 και 32% για το 2016. Η υψηλή εποχιακή παρουσίαση παρατηρήθηκε στα παιδιά την άνοιξη και στους ενήλικες το φθινόπωρο.

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι η λοίμωξη B19V είναι ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας λοίμωξης σε ενήλικες και παιδιά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διαφορική διάγνωση σε παιδικά εξανθήματα, σε ενήλικες με αρθρίτιδα, απλασία, κρίσεις αιμολυτικής αναιμίας λευκοπενία, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα και αυτοανοσία.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της προγεννητικού ελέγχου θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο προσδιορισμός της IgM & IgG B19V για την καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση των εγκύων γυναικών.

Λέξεις κλειδιά: Ειδικά αντισώματα, Παρβοϊός B19, Λοίμωξη