

## Artigos Originais

# Testosterona e Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais: Novos Marcadores para o Carcinoma da Próstata?

## Testosterone and Sex hormone-binding globulin: New markers for prostate cancer?

Pedro Eufrásio<sup>1</sup>, Belmiro Parada<sup>2</sup>, Silvio Bollini<sup>1</sup>, Pedro Moreira<sup>1</sup>,  
Pedro Nunes<sup>2</sup>, Francisco Rolo<sup>3</sup>, Alfredo Mota<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno do Complementar de Urologia

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Urologia

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Urologia

Serviço de Urologia e Transplantação Renal – Hospitais da Universidade de Coimbra  
– Director: Prof. Doutor Alfredo Mota

**Correspondência:** Pedro Eufrásio Antunes – Rua Maria Vitória Bourbon Bobone, Lote 20.1 - 2º A  
– 3030-481 COIMBRA – E-mail: pedrocotovio26@hotmail.com

### Resumo

**Objectivo:** Avaliar a associação entre carcinoma da próstata (CaP) e agressividade tumoral com os níveis sanguíneos de testosterona total (TT), livre (TL) e da globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG).

**Materiais e Métodos:** Analisámos prospectivamente 127 doentes submetidos a biópsias prostáticas ecoguiadas, no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre 15 de Setembro de 2008 e 31 de Março de 2009. Na manhã da biópsia colheu-se sangue para TT, TL e SHBG.

**Resultados:** A idade média dos doentes foi de  $67,33 \pm 7,54$  anos e os valores médios de TT, TL e SHBG foram, respectivamente, de  $3,55 \text{ ng/ml} \pm 1,42$ ;  $5,32 \text{ ng/ml} \pm 2,36$ ;  $31,04 \text{ nmol/L} \pm 12,44$ . O resultado histológico foi: Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) em 27%, CaP em 51,6%, lesões de PIN em 12,7%, prostatite em 6,3% e sem alterações anátomo-patológicas nos restantes 2,4%. Relativamente à associação entre TT e CaP não se observaram diferenças estatisticamente significativas, com valores de 3,43 ng/ml no grupo CaP e de 3,67 ng/ml no grupo HBP. O mesmo se constatou quando comparámos a relação entre SHBG e CaP, com valores de 31,04 nmol/L no grupo CaP e de 32,16 nmol/L no grupo HBP ( $p = \text{n.s.}$ ). Quanto à associação entre TL e CaP, verificámos diferenças estatisticamente significativas, já que a média no grupo CaP foi de 5,02 ng/ml e no grupo HBP foi de 5,9 ng/ml ( $p = 0,05$ ).

Comparando as mesmas variáveis com a agressividade tumoral (gleason  $\geq 8$  vs gleason  $\leq 6$ ), observámos diferenças estatisticamente significativas para os valores de TT (2,21 vs 4,02;  $p < 0,001$ ) e TL (3,24 vs 5,68;  $p = 0,03$ ), mas não para a SHBG (31,30 vs 33,81;  $p = \text{n.s.}$ ).

**Conclusões:** Este estudo demonstrou que os doentes com CaP têm níveis significativamente mais baixos de TL relativamente aos doentes com HBP, e que os tumores mais agressivos têm valores significativamente inferiores de TT e TL que os de baixo risco. Não observámos nenhuma associação significativa entre níveis de SHBG e CaP/agressividade tumoral.

**Palavras-chave:** carcinoma da próstata, testosterona, SHBG

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the associations between prostate cancer (PC) and tumour aggressiveness with total testosterone (TT), free testosterone (FT) and sex hormone-binding globulin (SHBG).

**Patients and Methods:** We analysed prospectively 127 patients that underwent prostatic biopsies in our department over a period of 6 months. Before the biopsy, blood was collected for TT, FT and SHBG.

**Results:** Mean values for age, TT, FT and SHBG were, respectively: 67.33; 3.55; 5.32; 31.04. Histologically, 27% of patients were diagnosed Benign prostatic hyperplasia (BPH) and 51.6% PC.

No statistically significant differences were found between TT levels in patients with PC and BPH (3.43 and 3.67, respectively). We observed similar results when comparing SHBG and PC, with mean values of 31.04 in the PC group and 32.16 in the BPH group ( $p=ns$ ).

The association between FT and PC was statistically significant, with mean values of FT of 5.02 in the PC group and 5.9 in the BPH group.

Comparing the same variables with tumour aggressiveness (gleason  $\geq 8$  VS gleason  $\leq 6$ ), we observed statistically significant differences in the TT and FT parameters, but not for SHBG. Mean values for the low risk group (gleason  $\leq 6$ ) were respectively: 4.02; 5.68 and 33.81; for the high risk group (gleason  $\geq 8$ ) were respectively: 2.21; 3.24 and 31.30.

**Conclusions:** PC and tumour aggressiveness might be related to lower than higher levels of testosterone, especially FT. We didn't find any association between SHBG and PC in this study.

**Key words:** prostate cancer, testosterone, SHBG

## Introdução

Tem sido universalmente aceite que o crescimento dos tumores da próstata é dependente da concentração sérica de testosterona. Este conceito tem como base os trabalhos de Huggins e Hodges<sup>1</sup>, que demonstraram uma redução acentuada dos níveis de androgénios através da castração cirúrgica e da administração de estrogénios. Um segundo conceito, resultante dos mesmos trabalhos, consiste na hipótese de que níveis elevados de testosterona sérica originam um risco acrescido de carcinoma prostático e, invariavelmente, estimula o crescimento do mesmo. Esta investigação, que revolucionou a vida dos urologistas e dos seus doentes, valeu a Charles Huggins o Prémio Nobel da Medicina em 1966.

Esta teoria, de que os tumores da próstata são inibidos com a redução dos níveis de testosterona e activados com a sua suplementação, tem sido

ensinada através de gerações de urologistas, considerando-a irrefutável.

Hoje, passados praticamente 70 anos desde os trabalhos históricos de Huggins, continuamos a seguir o primeiro conceito na nossa prática médica, sendo a deprivação androgénica o tratamento padrão dos carcinomas da próstata metastizados. Artigos mais recentes têm questionado a validade da segunda hipótese, afirmando que a suplementação com testosterona não aumenta o risco de diagnóstico de carcinoma da próstata, nem causa recorrência tumoral em homens que foram previamente tratados com sucesso<sup>2,3</sup>.

Esta relação entre testosterona e carcinoma da próstata tem sido amplamente debatida na última década, devido ao interesse crescente da comunidade urológica na terapêutica de reposição androgénica em doentes com hipogonadismo. Além disto, é sabido que a prevalência dos tumores prostáticos localizados, submetidos a tratamento

**Tabela 1: Valores médios para idade, testosterona total e livre e SHBG.**

Idade	Testosterona Total	Testosterona Livre	SHBG
67,33 ± 7,54 (anos)	3,55 ± 1,42 (ng/ml)	5,32 ± 2,36 (ng/ml)	31,04 ± 12,44 (nmol/L)
48-87A	0,4-8,5 ng/ml	0,7-14 ng/ml	2-75 nmol/L

curativo, está a aumentar. Eleva-se, deste modo, o número de doentes tratados, portadores de hipogonadismo sintomático, e que têm indicação para tratamento.

Estudos recentes têm referido que níveis baixos de testosterona livre estão associados a um risco aumentado de diagnóstico de neoplasia prostática, assim como de características tumorais mais agressivas, com graus de Gleason mais elevados<sup>4,5</sup>. Estaria elevado, deste modo, o risco em doentes com baixos valores de testosterona biodisponível e não de testosterona total. Outros autores sugerem que os valores de SHBG são significativamente mais altos nos doentes portadores de carcinoma da próstata, quando comparados com os de homens com HBP<sup>6</sup>. Este achado é consolidado com um trabalho recente que reporta que níveis pré-operatórios elevados de SHBG são um factor de risco independente para metastização ganglionar em doentes submetidos a prostatectomia radical<sup>7</sup>. Estes factos suportam o conceito de que níveis baixos de testosterona livre poderão estar associados a resultados desfavoráveis nos doentes com tumores prostáticos, uma vez que valores altos de SHBG relacionam-se com baixos níveis de concentração de testosterona livre e biodisponível.

## Métodos

Estudámos, de uma forma prospectiva, 127 doentes submetidos a biópsias prostáticas eco guiadas no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC, entre 15 de Setembro de 2008 e 31 de Março de 2009. As indicações para realização de biópsias prostáticas ( $\geq 12$  fragmentos) foram a presença de níveis elevados de PSA, um toque rectal suspeito e lesões nodulares hipoecogénicas detectadas em ecografias trans-rectais. Os fragmentos foram colhidos na zona periférica e de transição, após anestesia local com lidocaína a 1%. Para análise do PSA, testosterona total e livre e SHBG, foi colhido sangue periférico na manhã da biópsia prostática, e imediatamente antes da mesma (8h00-10h00), para não alterar os valores de

PSA e minimizar os efeitos da variação diária nos níveis de testosterona.

Os valores padrão para testosterona total foram de 2,7-11,0 ng/ml; para testosterona livre de 8,9-42,5 ng/ml; e para SHBG de 13-71 nmol/L. Para determinação dos valores de PSA, testosterona total e SHBG recorreram-se a técnicas de imunoquimioluminiscência, enquanto que os de testosterona livre foram determinados pela técnica de RIA. Considerámos que os tumores de baixo risco eram aqueles cujo Gleason era  $\leq 6$ , enquanto os de alto risco (agressividade tumoral) tinham Gleason  $\geq 8$ . Todos os fragmentos de tecido prostático colhidos foram estudados pelo mesmo patologista.

O objectivo primário deste estudo foi estudar a associação entre os níveis de testosterona total e livre, assim como os de SHBG, e a presença de carcinoma da próstata. Pretendemos também estudar a associação entre os mesmos parâmetros e a agressividade tumoral.

Para análise estatística utilizámos o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, Chicago, IL, USA), versão 16.0. Recorremos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da distribuição da amostra. Aplicou-se o teste t de Student para variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal da amostra. Considerámos a presença de significado estatístico quando o valor de p era inferior ou igual a 0,05.

## Resultados

A tabela 1 mostra os valores médios e limites para a idade, testosterona total, testosterona livre e SHBG.

O resultado histológico das biópsias prostáticas está demonstrado no gráfico 1 e revelou que 51,6% dos doentes tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata (grupo tumoral), enquanto apenas 27% tinham HBP. Em 16 homens havia lesões de PIN (neoplasia intra-epitelial), independentemente se de alto ou baixo grau, em 8 observaram-se alterações de prostatite crónica e em 3 a análise histológica não evidenciou qual-

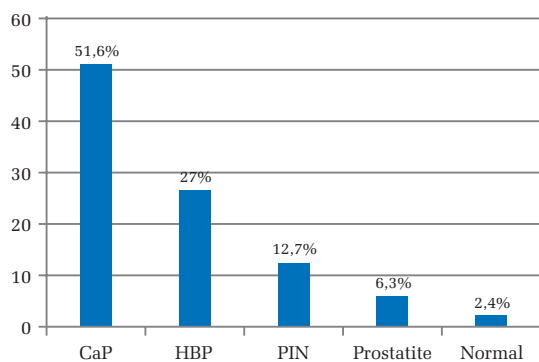


Gráfico 1: Resultados histológicos.

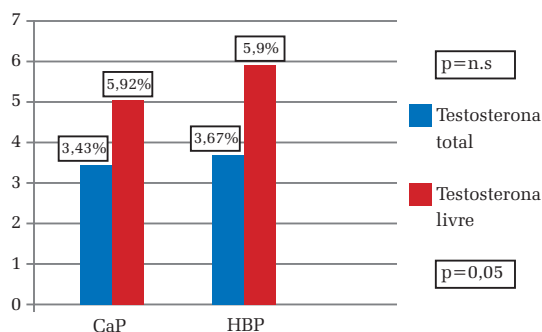


Gráfico 2: Relação entre testosterona total e livre e carcinoma da próstata.

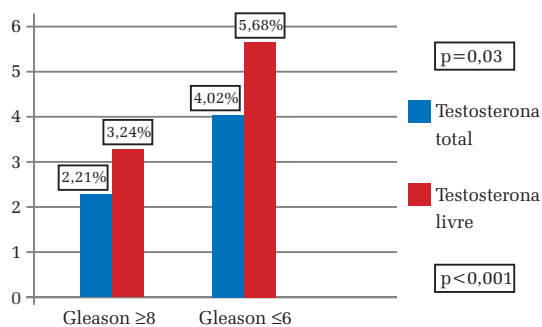


Gráfico 3: Relação entre testosterona total e livre e agressividade tumoral.

quer tipo de alteração. Relativamente ao grupo com diagnóstico de carcinoma da próstata, 60,9% dos doentes tinham, na análise da biópsia, um grau de Gleason  $\leq 6$ , enquanto que em 17,2% este era  $\geq 8$ .

A análise estatística não mostrou associação entre a testosterona total e carcinoma da próstata, com valores médios de testosterona total de 3,43 ng/ml no grupo tumoral e de 3,67 ng/ml no grupo HBP. Relativamente à relação entre testosterona livre e carcinoma da próstata, ao contrário do que se constatou anteriormente, verificámos diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,05$ ), já que a média no grupo tumoral foi de 5,02 ng/ml e no grupo HBP foi de 5,9 ng/ml (gráfico 2).

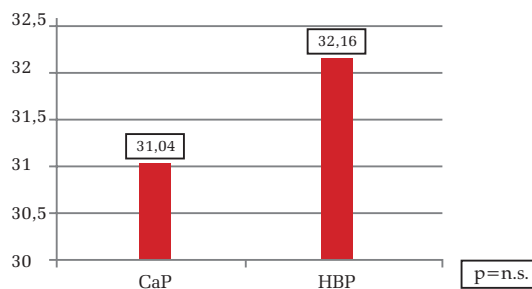


Gráfico 4: Relação entre SHBG e carcinoma da próstata.

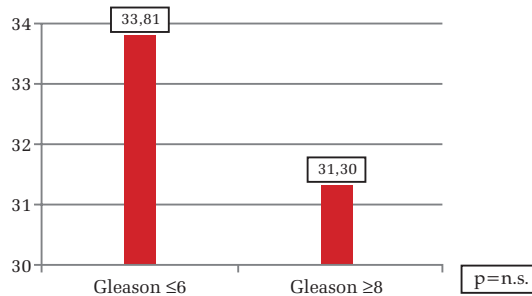


Gráfico 5: Relação entre SHBG e agressividade tumoral.

No nosso estudo, observámos que níveis mais baixos de testosterona total e de testosterona livre estão associados a tumores prostáticos mais agressivos, com significado estatístico ( $p=0,03$  e  $p<0,001$ , respectivamente). Assim, os valores médios de testosterona total e livre no grupo baixo risco (gleason  $\leq 6$ ) foram, respectivamente, de 4,02 ng/ml e 5,68 ng/ml, enquanto que no grupo de alto risco (gleason  $\geq 8$ ) foram, respectivamente, 2,21 ng/ml e 3,24 ng/ml (gráfico 3).

Relativamente à relação entre a SHBG e a presença de carcinoma da próstata, não verificámos diferenças estatisticamente significativas, como demonstrado no gráfico 4, com valores médios de 31,04 nmol/L no grupo tumoral e de 32,16 nmol/L no grupo HBP ( $p= n.s$ ). O mesmo aconteceu quando analisámos a relação entre SHBG e a presença de tumores prostáticos mais agressivos, com valores médios de 33,81 nmol/L no grupo de doentes com tumores menos diferenciados (Gleason  $\geq 8$ ) e de 31,30 nmol/L no grupo de doentes com neoplasias cujo grau de Gleason era  $\leq 6$  ( $p= ns$ , gráfico 5).

## Discussão

O carcinoma da próstata é um tumor muito prevalente no homem e com uma enorme repercussão sócio-económica. Apesar de conhecimentos aparentemente consolidados, que já valeram dois Prémios Nobel da Medicina, em 1966 a Char-

les Huggins<sup>1</sup> e em 1977 a Andrew Schally<sup>8</sup>, existem ainda dúvidas que justificam investigação. A relação entre esta neoplasia e a testosterona, assim como a SHBG, é actualmente controversa, com múltiplos estudos contraditórios.

A síntese de testosterona é fundamental para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, sendo realizada, maioritariamente, nas células de Leydig testiculares. Os androgénios são as principais hormonas reguladoras do crescimento e desenvolvimento normal da próstata e os trabalhos de Huggins demonstraram a dependência que os tumores prostáticos têm da testosterona<sup>1</sup>. Na circulação sanguínea, esta pode encontrar-se sob três formas: a fracção livre, que corresponde a cerca de 2%; a fracção ligada à albumina, que é a maioritária; e a que se encontra ligada à SHBG, com grande afinidade, que corresponde a aproximadamente 30% da testosterona total. Só as duas primeiras fracções constituem a testosterona realmente biodisponível. Nas células prostáticas, esta hormona transforma-se rápida e irreversivelmente, sob acção da 5  $\alpha$ -redutase tipo I e tipo II, em dihidrotestosterona, forma intracelular dez vezes mais activa.

Múltiplos estudos têm tentado esclarecer a relação entre a testosterona e o carcinoma da próstata. No fundo, pretende-se determinar se a concentração plasmática desta hormona ou da sua forma livre poderiam relacionar-se com um risco aumentado de ter um tumor prostático e, deste modo, incluírem-se em nomogramas diagnósticos que permitissem a sua aplicação na prática clínica. Definir esta relação é, por isso, de uma importância considerável, numa época em que o interesse pela terapêutica de substituição, em casos de hipogonadismo sintomático, é crescente. Apesar desta terapia ter mostrado melhoria na função sexual, na densidade óssea e na composição corporal, nenhum destes benefícios será vantajoso se houver um risco aumentado de vir a sofrer de cancro da próstata.

É evidente a associação do factor hormonal e a participação da testosterona nesta neoplasia; a supressão androgénica atrasa a progressão do carcinoma da próstata e é o tratamento indicado para os casos metastizados ou que não têm indicação para terapêutica curativa. Porém, a probabilidade de se diagnosticar este tumor aumenta com a idade e a redução da testosterona é progressiva ao longo da vida, pelo que a dúvida se levanta: qual o papel que a testosterona desempenha no carcinoma prostático?

Os resultados das variadas investigações têm sido absolutamente díspares, desde os trabalhos que demonstram que níveis elevados de androgénios circulantes aumentariam o risco de ter um tumor prostático, até àqueles que não evidenciaram nenhuma relação, e outros que concluíram que níveis baixos se associam não só a risco aumentado, mas também a tumores mais agressivos relativamente à diferenciação celular.

A maioria dos trabalhos publicados inclina-se, porém, para a hipótese de que os níveis de testosterona total e livre são normais ou baixos nos doentes portadores de carcinoma da próstata. Esta seria a visão actual, pelo que não se poderá estabelecer uma relação directa entre os níveis de androgénios e o dito tumor. A explicação fisiopatológica destes resultados estaria num trabalho de Miller<sup>9</sup>, que demonstrou um aumento significativo dos níveis sanguíneos de testosterona total e livre, estradiol, LH e FSH e uma diminuição significativa de dihidro-testosterona um ano após prostatectomias radicais. Significaria que a próstata pode produzir substâncias que suprimem os níveis destas hormonas na circulação sanguínea. Sabe-se que esta glândula, tal como o testículo, produz uma glicoproteína denominada inibina, que inibe a produção de gonadotropinas, especialmente a FSH, diminuindo conseqüentemente os níveis de testosterona no sangue<sup>10</sup>. De acordo com o anterior, o carcinoma da próstata poderia ser favorecido, numa fase inicial, pelos androgénios, mas uma vez estabelecido, provocaria uma diminuição dos mesmos.

Se os níveis de testosterona forem diminuídos, isso causará uma regressão tumoral; então porque é que um aumento dos mesmos não levará a um crescimento neoplásico? A resposta assenta no conceito da saturação dos receptores dos androgénios, no qual a estimulação máxima para o crescimento dos carcinomas da próstata é alcançada perante concentrações relativamente baixas de testosterona. Este modelo da Saturação foi introduzido em 1981 por Fowler e Whitmore<sup>11</sup>, que concluíram que níveis fisiológicos de testosterona endógena poderão ser suficientes para causar a estimulação máxima dos tumores prostáticos, ou seja, o efeito estimulador desta hormona não é indeterminado e infinito. Esta teoria foi reforçada por Morgentaler et al em dois artigos recentes<sup>12, 13</sup>, que observaram em estudos humanos e animais que, a partir de uma certa concentração sérica de testosterona, os androgénios têm uma capacidade limitada de estimular o crescimento dos carcinomas

da próstata. Aumentos consecutivos nos valores desta hormona não levam a mais estimulação glandular devido ao facto da capacidade de ligação dos receptores androgénicos intra-prostáticos estar saturada. Estudos em tecido prostático humano, de ratos e cães demonstraram que a capacidade máxima de ligação dos androgénios aos seus receptores ocorre a níveis de 2-3 nM, que são relativamente baixos<sup>14</sup>.

## Associação entre Testosterona e Carcinoma da Próstata

Relativamente à associação entre testosterona e incidência de carcinoma da próstata, poderemos concluir que a tendência actual é a de considerar que baixos níveis daquela são factor de risco para desenvolver este tipo de neoplasia. Entre os estudos que demonstraram esta relação, destacam-se os de Morgentaler<sup>15</sup>, os de Sofikerim<sup>16</sup> e os de Kravchik<sup>17</sup>. Todos consideram que valores baixos de testosterona total e livre aumentam a probabilidade de diagnóstico de tumor prostático. Já outros autores, como Mohr<sup>18</sup>, não encontraram nenhuma relação entre estes factores. Travis<sup>19</sup> encontrou uma moderada associação entre o aumento de testosterona livre e o risco de carcinomas da próstata em doentes com idades inferiores a 60 anos. Statin<sup>20</sup> e Severi<sup>21</sup> observaram que valores elevados de testosterona total e livre se relacionam com uma diminuição do risco de cancro prostático.

Para finalizar a questão da relação controversa entre testosterona e carcinoma da próstata, investigações recentes têm demonstrado segurança na utilização de suplementação hormonal, em doentes com tumores localizados submetidos a tratamento radical e hipogonadismo sintomático<sup>2,3</sup>. As *guidelines* das diferentes associações médicas concordam, de forma uniforme, que não existe evidência de que a testosterona aumente o risco de desenvolvimento de cancro da próstata, nem que a mesma converta tumores indolentes ou subclínicos em neoplasias clinicamente significativas. De acordo com as mesmas *guidelines*, a suplementação de testosterona está contra-indicada nos homens com carcinomas da próstata sintomáticos. No que diz respeito às orientações da Associação Europeia de Urologia, que rege a maioria dos médicos urologistas deste continente, estas referem que esta hormona poderá ser considerada em homens sintomáticos e cujos tumores foram previamente tratados com sucesso, após um intervalo de tempo prudente em que haja ausência clínica e

laboratorial de recorrência. No entanto, não está definido concretamente o que será um intervalo de tempo prudente.

## Associação entre Testosterona e Agressividade Tumoral

Quanto à relação entre testosterona e a presença de tumores prostáticos agressivos, também controversa, os estudos realizados são mais escassos. Porém, parece estabelecer-se uma certa uniformidade de critério na existência de uma associação entre níveis baixos de testosterona, especialmente da sua fracção livre, e carcinomas da próstata agressivos. Algumas investigações têm reportado que baixos valores de testosterona estão relacionados com um estágio patológico avançado, graus de Gleason mais elevados e recorrência bioquímica após prostatectomia radical<sup>22</sup>. Nishiyama et al observaram que em doentes portadores de carcinoma da próstata agressivo, definido como tendo grau de Gleason  $\geq 7$ , os níveis de dihidrotestosterona intraprostáticos eram significativamente mais baixos quando comparados com doentes cuja doença era menos agressiva (Gleason  $\leq 6$ )<sup>4</sup>. De referir, ainda, o estudo de Morgentaler, que demonstrou que os doentes com valores mais baixos de testosterona livre tinham uma maior incidência de Gleason 8 ou superior<sup>5</sup>. O mesmo autor também mostrou que estes dados não eram aplicáveis aos níveis de testosterona total. Já Schatzl e San Francisco parecem alcançar resultados idênticos, encontrando uma associação entre níveis baixos de testosterona total e livre e carcinoma de alto grau<sup>23,24</sup>.

## Associação entre SHBG, Carcinoma da Próstata e Agressividade Tumoral

No que respeita à SHBG, é uma glicoproteína circulante que se liga com grande afinidade à testosterona, e tem sido amplamente utilizada para avaliar os níveis de testosterona biodisponível. Tem sido reportado que os níveis sanguíneos de SHBG não sofrem variações diurnas como a testosterona e, como tal, poderá ser um indicador mais fiável do estado de androgenicidade dos doentes portadores de carcinoma da próstata<sup>25</sup>. Estudos recentes têm sugerido que esta glicoproteína não só regula a concentração plasmática de certas hormonas esteróides, como também poderá

estar envolvida em mecanismos não genómicos da acção das mesmas. Outras investigações reforçam que a SHBG poderá ser também produzida por linhas celulares do carcinoma da próstata e estar, portanto, envolvida no próprio processo de carcinogénese e progressão tumoral<sup>26</sup>.

O certo é que a associação entre SHBG e a próstata é controversa. A expressão desta glicoproteína no tecido prostático, em culturas celulares e em linhas de células cancerígenas, é heterogénea. Estudos *in vitro* de linhas celulares de carcinoma da próstata demonstraram que a SHBG poderia estimular o seu crescimento através dos seus receptores na superfície celular, estimulando a divisão celular e permitindo a expressão de oncogenes. Por outro lado, esta globulina pode inibir a captação de esteróides na glândula prostática, e não há evidência que sugira, como já atrás referido, que altos níveis de androgénios estimulem o crescimento destas neoplasias. Actualmente, com os dados disponíveis na literatura, poder-se-á falar da potencial associação entre SHBG e carcinoma da próstata. Grasso et al reportaram que os níveis plasmáticos desta globulina eram significativamente mais altos em doentes com tumores prostáticos do que os de homens com hiperplasia benigna da próstata<sup>6</sup>. Este achado foi suportado com um estudo recente que conclui que níveis pré-operatórios elevados de SHBG são um factor de risco independente para metastização ganglionar na altura da prostatectomia radical<sup>7</sup>. Como níveis altos desta glicoproteína poderão estar relacionados com a baixa concentração de testosterona biodisponível, estes estudos reforçam o conceito de que baixos valores de androgénios estarão relacionados com resultados oncológicos mais adversos.

Os nossos resultados estão de acordo com a tendência actual da literatura de considerar que níveis mais baixos de testosterona total e livre se associam a maior risco de desenvolver um tumor prostático e dessas neoplasias serem mais agressivas. Não conseguimos demonstrar, quanto à primeira associação, que os doentes portadores de carcinoma da próstata tenham valores plasmáticos de testosterona total inferiores aos dos doentes com hiperplasia benigna da próstata. Este facto levanta-nos a suspeita de que, tal como defendido por alguns autores, o que estará em jogo nesta relação seja primordialmente a concentração de testosterona biodisponível, mais que os níveis totais da mesma. Relativamente à SHBG, este estudo não evidenciou qualquer tipo de associação, quer con-

siderando a sua relação com o tumor da próstata quer com a sua agressividade. Este facto é contra a crença de alguns autores de que níveis mais altos desta globulina estariam associados a maior risco de presença de neoplasias prostáticas e a tumores menos diferenciados.

Por último, uma potencial limitação deste estudo é a pequena amostra incluída para investigação, embora tivéssemos tido poder estatístico suficiente para demonstrar a validade de parte das variáveis.

## Conclusões

Os nossos resultados demonstraram que os doentes com carcinoma da próstata têm níveis significativamente mais baixos de testosterona livre, e que os tumores mais agressivos têm valores significativamente inferiores de testosterona total e livre, pelo que estes doseamentos poderiam ser utilizados como marcadores de doença e, sobretudo, agressividade tumoral. Não demonstrámos nenhuma associação entre SHBG e a presença de carcinoma da próstata ou tumores mais agressivos, pelo que investigações adicionais, com amostras maiores, serão necessárias para confirmar o valor deste marcador.

## Bibliografia

1. Huggins C, Hodges CV. "Studies on Prostatic Cancer. The effect of castration, of estrogens and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate." *Cancer Research* 1941; 1: 293-7.
2. Davilla H, Arison C, Hall M, Salup R, Lockart J, Carrion R. "Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who previously received management for their localized prostate cancer." *J Urol* 2008; 179 (Suppl): 428, abstract 1247.
3. Sarosdy MF. "Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy." *Cancer* 2007; 109: 536-41.
4. Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, Suzuki K, Takahashi K. "Association between the dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score." *J Urol* 2006; 176: 1387-91.
5. Hoffman M, DeWolf W, Morgentaler A. "Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?" *J Urol*. 2000; 163: 824-7.
6. Grasso M, Buonaguidi A, Mondina R, Borsellino G, Lania C, Banfi G, et al. "Plasma sex hormone binding globulin in patients with prostatic carcinoma." *Cancer* 1990; 66: 354-7.

7. Salonia A, Briganti A, Gallina A, et al. "Sex hormone binding globulin: a novel marker for nodal metastases prediction in prostate cancer patients undergoing extended pelvic lymph node dissection." *Urology* 2009; 73: 850-5.
8. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. "Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) - regulating hormone: structure, physiology and clinical studies." *Fertil Steril* 1971; 22: 703-21.
9. Miller L, Partin A, Chan D, Bruzek D, Dobs A, Epstein J, et al. "Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels." *J Urol*. 1998; 160: 449-53.
10. Phadke M, Vanage G, Sheth A. "Circulating levels of inhibin, prolactin, TSH, LH and FSH in benign prostatic hypertrophy before and after tumor resection." *Prostate* 1987; 10: 115.
11. Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. "The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone." *J Urol* 1981; 126: 372-5.
12. Morgentaler A. "Testosterone replacement therapy and prostate cancer." *Urol Clin North Am* 2007; 34: 555-63.
13. Morgentaler A, Traish AM. "Shifting the Paradigm of Testosterone and Prostate Cancer: The Saturation Model and the Limits of Androgen-Dependent Growth." *Eur Urol* 2009; 55: 310-321
14. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz HH. "Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates." *Prog Clin Biol Res* 1988; 262: 145-60.
15. Morgentaler A, Brnning C, DeWolf W. "Occult Prostate Cancer in men with low serum testosterone levels." *JAMA* 1996; 276: 1904-6.
16. Sofikerim M, Eskicorapci S, Ozgur O, Ozen H. "Hormonal predictors of prostate cancer." *Urol Int*. 2007; 79: 13-8.
17. Kravchick S, Peled R, Dorfman D, Agulansky L, Bendor D, Cytron S. "Predictive criteria for prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2 to 4 ng/ml." *Urol*. 2005; 66: 542-6.
18. Mohr B, Feldman H, Kalish L, Longscope C, McKinley J. "Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts male aging study." *Urol*. 2001; 57: 930-5.
19. Travis R, Key T, Allen N, Appleby P, Roddam A, Rinati S, et al. "Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition." *Int J Cancer*. 2007; 121: 1331-8.
20. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, et al. "High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study." *Int J Cancer*. 2004; 108: 418-24.
21. Severi G, Morris H, MacInnis R, English D, Tilley W, Hopper J, et al. "Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(1): 86-91.
22. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al. "Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy." *Eur Urol* 2005; 47: 308-12.
23. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnid T, Waldmuller J, Kramer G, Haitel A, et al. "High grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels." *Prostate*. 2001; 47: 52-8.
24. San Francisco I, Regan M, DeWolf W, Olumi A. "Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer." *J Urol*. 2006; 175: 1341-6.
25. Winters Sj, Brufsky A, Weissfeld J, Trump DL, Dyky MA, Hadeed V. "Testosterone, sex hormone-binding globulin, and body composition in young adult African American and Caucasian men." *Metabolism* 2001; 50: 1242-7.
26. Hryb DJ, Nakahla AM, Kahn SM, St George J, Levy NC, Roma NA, et al. "Sex hormone-binding globulin in the human prostate is locally synthesized and may act as an autocrine/paracrine effector." *J Biol Chem* 2002; 277: 26618-22.