

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**NÍVEIS SÉRICOS DOS HORMÔNIOS DO EIXO HIPOTALÂMICO-
HIPOFISIÁRIO-TESTICULAR EM HOMENS COM OU SEM
NEOPLASIA DE PRÓSTATA**

Autor: Caio da Silva Schmitt

Orientador: Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Dissertação de mestrado

2009

ORIENTADOR**Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden**

- Professor adjunto, livre-docente, de Urologia da UFCSPA
- Pós-doutorado em Urologia, Harvard Medical School, Boston, EUA
- Professor dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS e UFCSPA
- Pesquisador II do Conselho Nacional de Tecnologia e Pesquisa (CNPq).

FICHA CATALOGRÁFICA

Schmitt, Caio da Silva

Níveis séricos dos hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular em homens com ou sem neoplasia de próstata / Caio da Silva Schmitt; Ernani Luis Rhoden. – Porto Alegre, 2009.

81f.

Dissertação de mestrado (programa de pós-graduação em ciências médicas) – Faculdade de Medicina - UFRGS

1. Câncer de próstata. 2. Testosterona. 3. Proliferação atípica de pequenos ácinos

PENSAMENTO

“A coisa mais importante que podemos experimentar é o desconhecido. Ele é a fonte da verdadeira arte e ciência”.

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Telöken, pelo seu incansável espírito científico, contagiante, sempre em busca da melhor compreensão no que diz respeito ao cuidado com o ser humano. Agradeço-o pelo incentivo para ingressar na vida acadêmica e pelas oportunidades de ensino, junto aos estudantes de Medicina, de pesquisa, através de participação em pesquisas clínicas, e de crescimento profissional, pela participação nas atividades do Serviço de Urologia da Santa Casa.

Ao colega e amigo Gilberto Laurindo Almeida, pelo companheirismo e empenho na realização deste estudo. Meu agradecimento pela colaboração e apoio sempre presente para que eu pudesse atingir mais um importante objetivo em minha formação profissional.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden, pelo incentivo e dedicação para o meu desenvolvimento e crescimento intelectual. Pelo exemplo de professor e de como devemos honrar esta atividade tão importante para a humanidade. Pelos ensinamentos diários, sempre focados no aperfeiçoamento profissional, buscando novos caminhos, sem nunca deixar de lado o ético e moral. Agradeço-o por mais esta etapa atingida, com a certeza de que este é apenas o início de uma longa caminhada em busca de respostas para as constantes perguntas que a Medicina nos traz.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	09
Resumo	10
Introdução	12
Revisão da literatura	16
Justificativa	24
Objetivo	25
Referências bibliográficas	26
Artigo em Inglês	32
Artigo em Português	56
Considerações Finais	78
Anexos	79
Anexo I. Protocolo	80
Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	81

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: análise de variância

ASAP: proliferação atípica de pequenos ácinos

EUA: Estados Unidos da América

FSH: hormônio folículo-estimulante

HE: hematoxilina-eosina

IMC: índice de massa corporal

LH: hormônio luteinizante

LHRH: hormônio estimulante da liberação de LH ou *LH releasing hormone*

OR: razão de chance ou *odds ratio*

PSA: antígeno prostático específico

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TRT: terapia de reposição de testosterona

TT: testosterona total

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

A prevalência do câncer de próstata está aumentando ao longo dos anos, o que vem gerando diversos estudos em busca de seu melhor entendimento. O envolvimento dos andrógenos, incluindo a testosterona, como potencial fator etiológico no câncer de próstata tem sido questionado e debatido na literatura, permanecendo o seu papel discutível e não completamente entendido.

Método: a população em estudo foi composta por homens submetidos à biópsia de próstata por suspeita de neoplasia prostática no período de Março de 2006 a Dezembro de 2007. Esta população foi dividida em três grupos de acordo com o resultado anatomopatológico da biópsia em ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e câncer de próstata. Os indivíduos foram avaliados quanto aos dados demográficos, como idade, índice de massa corporal, raça, tabagismo e presença de doenças crônicas. Além das dosagens do antígeno prostático específico (PSA), testosterona total (TT), hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), prolactina e estradiol. Para fins de significância estatística considerou-se um $P < 0.05$.

Resultados: Cento e oitenta e seis homens foram submetidos à biópsia de próstata neste período. Destes, inicialmente 123 tiveram como resultado ausência de neoplasia, 26 com ASAP e 37 com câncer de próstata. Após considerar os resultados da re-biópsia dos indivíduos com ASAP, o número de indivíduos com câncer de próstata passou para 45 e os verdadeiros ASAP para 18 homens. Os grupos foram similares quanto à idade, índice de massa

corporal, raça, tabagismo, presença de doenças crônicas e nível sérico de PSA total ($P>0.05$). Os níveis médios séricos de TT, FSH, LH, prolactina e estradiol foram similares entre os diferentes grupos ($P>0.05$). Não se encontrou uma maior prevalência de homens hipogonádicos entre aqueles com diagnóstico de câncer de próstata assim como o escore de Gleason foi similar entre os grupos estudados ($P>0.05$)

Conclusão: O presente estudo não demonstrou níveis séricos distintos de TT, FSH, LH, prolactina e estradiol em homens com biópsia de próstata com ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos ou câncer de próstata.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um dos tumores mais importantes da atualidade. A sua incidência vem aumentando, principalmente pela maior expectativa de vida dos homens, sendo que após os 85 anos de idade, a maioria dos homens apresenta este câncer em sua forma histológica (GRONBERG, 2003). O aumento da incidência do câncer de próstata também pode ser atribuído, pelo menos em parte, à evolução das técnicas diagnósticas, em especial, com o advento do antígeno prostático específico (PSA) nos anos 80 (HANKEY et al., 1999). Estima-se que no mundo, o número de casos novos diagnosticados de câncer de próstata é de aproximadamente 543 mil casos por ano, o que representa 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento (Instituto Nacional do Câncer, Brasil, 2005). Um novo dado interessante, em termos epidemiológicos, é o fato do câncer de próstata ser o mais prevalente em homens, com 1,5 milhões de casos com este diagnóstico nos últimos cinco anos (Instituto Nacional do Câncer, Brasil, 2005). Entretanto a sua incidência e mortalidade variam em diferentes regiões geográficas, com forte influência regional e também racial (REITER and DEKERNION, 2002).

No Brasil, o câncer de próstata ocupa a segunda posição em incidência, sendo superado somente pelos tumores de pele não-melanomas (Instituto Nacional do Câncer, Brasil, 2005). Uma estimativa do ano de 2005 previa um número de casos novos de câncer de próstata em torno de 46.330, o que corresponderia a uma incidência estimada de 51 casos novos a cada 100 mil homens (Instituto Nacional do Câncer, Brasil, 2005). Quanto à mortalidade, o

câncer de próstata também ocupa o segundo posto com 9,47/100.000 mortes, perdendo apenas para o câncer de pulmão (Instituto Nacional do Câncer, Brasil, 2003).

Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência anual do câncer de próstata é de 110/100.000 homens brancos e 170/100.000 afro-americanos (REITER and DEKERNION, 2002). Atualmente, o risco de um americano ter câncer de próstata diagnosticado é de 11% e de morrer da doença é de 3,6% (JEMAL et al., 2003), sendo o câncer de próstata a segunda causa de morte câncer-específica (REITER and DEKERNION, 2002). Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos é de 64% (variando entre 22 e 79%); enquanto que nos países em desenvolvimento a sobrevida média é de 41% (variação de 39 a 43%), sendo a média mundial estimada de 58% em 5 anos.

Embora avanços significativos tenham ocorrido nas áreas do diagnóstico e tratamento do câncer de próstata, na área da gênese deste tumor ainda existem muitas perguntas e poucas respostas. Sabe-se que a hereditariedade é um dos fatores envolvidos na etiologia do câncer de próstata visto que homens com um familiar de primeiro grau com esta doença têm um risco duas vezes maior de desenvolvê-la quando comparados com homens que não têm este histórico familiar (CARTER et al., 1991). Fatores ambientais também parecem ter o seu papel, pois japoneses e poloneses, que possuem baixas taxas de câncer de próstata em seus países de origem, quando migram para os Estados Unidos têm esta incidência significativamente aumentada (RHODEN et al., 2004). Fatores hormonais podem ter uma influência, principalmente no que diz respeito aos andrógenos. A observação de que os

níveis séricos de testosterona podem declinar à medida que o homem vai envelhecendo, ocorrendo este declínio na mesma faixa etária de maior incidência de câncer de próstata (BOSLAND, 2006), torna a relação entre andrógenos e risco de neoplasia prostática controversa.

A neoplasia maligna da próstata é diagnosticada através de exame anatomopatológico de material obtido de biópsia prostática, realizada através de ultra-sonografia transretal. O principal objetivo deste exame é confirmar ou excluir o câncer de próstata. Dentre os possíveis resultados podemos ter o diagnóstico de câncer da próstata, com sua graduação, e os demais resultados negativos para malignidade que incluem ausência de neoplasia, atrofia acinar, neoplasia intra-epitelial e hiperplasia benigna. No entanto, existe um resultado obtido desta biópsia que é considerado negativo para malignidade, porém suspeito para tal: a proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).

Proliferação atípica de pequenos ácinos é um termo utilizado pelos patologistas para descrever uma alteração celular ou de arquitetura glandular da próstata. Este achado não possui critérios suficientes para o diagnóstico de câncer de próstata (RHODEN et al., 2004), no entanto o mesmo possui uma prevalência estimada em 1,8% na sua forma única e em 2,8%, quando associada com outros achados histológicos (LEITE et al., 2005). Sua relevância na investigação do câncer de próstata consiste no fato de que 43,8% das biópsias subseqüentes apresentam adenocarcinoma de próstata como diagnóstico final (LEITE et al., 2005). Portanto, alguns autores classificam, com base nos aspectos acima citados e outros por eles avaliados, o achado histopatológico de proliferação atípica de pequenos ácinos como precursor do câncer de próstata, no entanto esta definição ainda é muito controversa.

Atualmente, o achado de ASAP não é considerado como pré-maligno, mas sim como uma alteração histológica suspeita que indica uma nova biópsia de próstata pelo alto índice de diagnóstico positivo para câncer de próstata na re-biópsia (LEITE et al., 2005). Um estudo com 25 homens com diagnóstico de ASAP e submetidos à cirurgia radical da próstata demonstrou que em 100% dos casos o diagnóstico anatomopatológico final foi câncer de próstata (BRAUSI et al., 2004).

Quando do diagnóstico de câncer de próstata, há uma classificação de acordo com a diferenciação celular, podendo ser indiferenciado até bem diferenciado, além de utilizar-se o escore de Gleason, que contempla a arquitetura glandular, classificada de 1 a 5 sendo que o 1 significa uma arquitetura muito próxima do normal e 5 uma arquitetura completamente alterada. O escore final de Gleason é obtido através da soma dos dois padrões mais freqüentes.

Em nosso estudo avaliamos os hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular em homens submetidos à biópsia de próstata com diagnóstico negativo para neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos e câncer de próstata. A presença de alterações histológicas em biópsias de próstata como ASAP tem sido implicada como fator de risco para câncer de próstata no seguimento de homens com este diagnóstico. A implicação dos níveis séricos dos andrógenos nesta condição como potencial elemento estimulante para o desenvolvimento de câncer de próstata não foi demonstrado até o momento.

REVISÃO DA LITERATURA

Após uma revisão do PubMed/Medline, utilizando os termos testosterona, câncer de próstata e proliferação atípica de pequenos ácinos, não se encontrou nenhuma referência onde se tenha estudado o nível sérico da testosterona especificamente em homens com o diagnóstico de proliferação atípica de pequenos ácinos na biópsia transretal de próstata. No entanto, existem muitos estudos aferindo os níveis de testosterona em homens com o diagnóstico de câncer de próstata, porém até o momento os resultados são controversos.

Existem estudos que, pesquisando a prevenção do câncer de próstata, tentam encontrar substâncias capazes de evitar os processos pré-neoplásicos, que continuam sem um completo entendimento. Atualmente, a relação entre a testosterona e o câncer de próstata tem sido amplamente investigada, entretanto este tópico permanece controverso. Sabe-se que a ação do receptor androgênico é essencial para o desenvolvimento assim como para todos os estágios da carcinogênese do câncer de próstata (CUNHA et al., 1987).

Os trabalhos de Huggins e Hodges, nos anos 40, demonstrando que em homens com câncer de próstata avançado a deprivação androgênica causava regressão da neoplasia, fez supor que os andrógenos tivessem um papel etiológico no desenvolvimento desta condição (HUGGINS and HODGES, 1941). Em 1966, Huggins recebeu o prêmio Nobel de Medicina devido a este achado. Desde então, a hipótese de que o câncer de próstata é dependente da testosterona foi estabelecida, porém permanece não completamente compreendido como esta relação se processa.

Alguns estudos subsequentes confirmaram esta hipótese. Prout e Brewer (1967) estudaram 10 homens com recorrência da doença após terem sido castrados. Estes autores encontraram que 50% destes indivíduos que receberam testosterona exogenamente tiveram progressão da doença ou evoluíram ao óbito (PROUT and BREWER, 1967). Duas décadas após, Fowler e Whitmore, em 1981, também constataram que a maioria dos homens (86,5%) com câncer de próstata que receberam testosterona exógena tiveram desfechos desfavoráveis precocemente. Ross e colaboradores (1986) inferiram que os afro-americanos teriam taxas mais elevadas de câncer de próstata porque apresentavam maiores níveis séricos de testosterona que os brancos americanos. Mais recentemente, alguns autores reforçaram a hipótese de que a testosterona poderia agravar a evolução do câncer de próstata. Evidenciou-se que a elevação transitória dos níveis séricos de testosterona, gerada no início do tratamento do câncer de próstata metastático, com medicações que agem como análogos LHRH, fora responsável por muitos eventos adversos, incluindo fratura óssea patológica podendo levar à paralisia, retenção urinária aguda e até mesmo morte súbita (THOMPSON et al., 1990, BUBLEY, 2001). Em modelos animais, constatou-se que a exposição a andrógenos estimulou e promoveu o câncer de próstata em roedores e, no entanto, a ablação androgênica fez com que estes tumores regredissem (LUCIA et al., 1998). Neste ano, 2009, o *Baltimore Longitudinal Study of Aging* publicou resultados que evidenciaram um maior risco de câncer de próstata de alto risco em homens com mais de 65 anos de idade e maior nível sérico de testosterona livre (PIERORAZIO et al., 2009).

A partir dos anos 90, começaram a surgir estudos contestando a hipótese de que o câncer de próstata seria alimentado pela testosterona. Alguns autores, como Barret-Connor e colaboradores (1990) não evidenciaram associação entre os níveis séricos de testosterona e o risco de desenvolver o câncer de próstata. Inversamente, Prehn (1999), publicou a hipótese de que os baixos níveis séricos de andrógenos ou a diminuição androgênica com a idade possam estar relacionados na gênese do câncer de próstata. Para corroborar com esta hipótese, Massengil e colaboradores (2003) realizaram um estudo retrospectivo com quase 900 pacientes submetidos à prostatectomia radical. Estes autores identificaram que homens com doença não confinada à próstata tinham menores níveis séricos de testosterona total, no entanto eles não eram hipogonádicos. Após análise multivariada, os autores identificaram a testosterona como um fator preditivo independente, inversamente relacionado com o estágio patológico (OR 0,99; $p=0,046$) (MASSENGIL et al., 2003). Estudo semelhante ao anterior, porém com um número menor de pacientes, encontrou uma maior significância dos níveis de testosterona como fator preditivo do estágio patológico em espécimes cirúrgicos oriundos de cirurgia radical da próstata (OR 2,4 para doença localizada, IC95% 1,23-4,79; $p=0,01$) (ISOM-BATZ et al., 2005). Outros estudos demonstraram que homens hipogonádicos, com testosterona total menor que 300 ng/dl (NIESCHAG et al., 2005), e portadores de câncer de próstata apresentam menor taxa de sobrevida livre de progressão (CHODAK et al., 1991) e, naqueles com doença avançada, um pior prognóstico (RIBEIRO et al., 1997; INAMOTO et al., 2001).

Além disso, em estudos experimentais, Banach-Petrosky e colaboradores (2007) encontraram que ratos mutantes, com mutação nos

genes Nkx3.1 e Pten que estão envolvidos na gênese do câncer de próstata (DI CRISTOFANO and PANDOLFI, 2000, SHEN and ABATE-SHEN, 2003), quando castrados, desenvolveram um tipo molecular de câncer de próstata semelhante àqueles do tipo avançados e andrógeno-independentes. Estes autores sugerem que desta maneira, níveis baixos de testosterona poderiam promover o câncer de próstata de pior prognóstico, pois selecionariam células neoplásicas com sobrevivência independente de andrógenos.

Outros autores sustentam que, na realidade, os efeitos da testosterona na gênese da neoplasia de próstata seriam exercidos em períodos anteriores ao surgimento do tumor propriamente dito, de forma que os níveis androgênicos, no momento do diagnóstico, não seriam relevantes (SLATER and OLIVER, 2000). Nos últimos anos, diversos autores (SCHATZL et al., 2001, SAN FRANCISCO et al., 2006, LANE et al., 2008) demonstraram que homens com níveis séricos de testosterona total inferior à normalidade tiveram neoplasia maligna de próstata mais indiferenciada, porém este achado ainda permanece controverso visto que existem estudos que demonstraram inconsistência nesta associação (MORGENTALER and RHODEN, 2006).

Recentemente, Miller e colaboradores (1998), bem como Madersbacher e colaboradores (2002), sugeriram que talvez a neoplasia prostática ou então alguma substância produzida por esta neoplasia poderia exercer efeitos negativos no eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, o que poderia, em alguns casos, justificar os menores níveis séricos de testosterona nesta população e, ao mesmo tempo, níveis subnormais deste andrógeno poderiam ser eventualmente considerados um marcador para esta neoplasia. Miller e colaboradores (1998) encontraram que um ano após cirurgia radical da

próstata devido à neoplasia maligna prostática, os níveis séricos de testosterona aumentaram significativamente em relação aos níveis pré-operatórios ($p < 0,0001$). Nesta mesma linha de pesquisa, Madersbacher e colaboradores (2002) estudaram homens que foram submetidos à prostatectomia radical por câncer de próstata e homens que realizaram ressecção endoscópica da próstata por doença benigna. Os autores constataram que os níveis séricos de testosterona total não diferiram no grupo que realizou cirurgia para doença benigna, porém aumentaram após o procedimento cirúrgico para o câncer de próstata, assim como os hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Para corroborar com estes achados, nos últimos dias Olsson e colaboradores (2009) também encontraram uma elevação dos níveis séricos dos andrógenos após cirurgia radical da próstata (OLSSON et al; 2009).

Por outro lado, na mesma época destes estudos que evidenciavam que níveis baixos de testosterona estavam relacionados com pior prognóstico, outros autores demonstravam que homens com câncer de próstata e testosterona total sérica maior que 500 ng/dL, tratados com radioterapia, tinham um pior resultado quanto à recorrência de metástases (ZAGARS et al., 1997).

Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos não conseguiu estabelecer uma relação entre os níveis séricos de andrógenos e um risco maior de neoplasia prostática. Além disso, embora estudos intervencionais como o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) (THOMPSON et al., 2003) no qual a finasterida, inibidor da enzima 5α -redutase, tenha demonstrado uma redução de 25% no diagnóstico de câncer de próstata durante o período de

seguimento de sete anos, a ocorrência de neoplasia prostática de grau mais elevado quando comparado ao grupo controle foi um achado interessante e até certo ponto inesperado.

Recentemente foi publicada uma importante metanálise que envolveu 18 estudos prospectivos que avaliaram risco de câncer de próstata e dosagem de hormônios sexuais endógenos (ENDOGENOUS HORMONES, PROSTATE CANCER COLLABORATIVE GROUP, 2008). Ao todo foram avaliados 3886 homens com câncer de próstata e 6438 controles, no período de 1961 a 2001. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de testosterona total entre os dois grupos (RR 0,94, IC95% 0,82-1,07), mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão como idade, índice de massa corporal e tabagismo.

Neste ano de 2009, um estudo (ISBARN et al., 2009) demonstrou que a dosagem única da testosterona sérica total pode não corresponder ao ambiente de exposição hormonal de determinado indivíduo ao longo de sua vida, fato já estudado por Vermeulen e colaboradores (VERMEULEN and VERDONCK, 1992), o que pode limitar este tipo de método de avaliação hormonal.

Com o advento da reposição hormonal com testosterona, os riscos e benefícios foram trazidos à discussão e, em particular, o potencial risco de neoplasia de próstata. No entanto, terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT) em homens hipogonádicos não demonstrou aumentar a incidência do câncer de próstata quando comparada com a população geral (RHODEN and MORGENTALER, 2003), embora relatos de casos evidenciam que a TRT pode, eventualmente, estimular a expressão clínica de

tumores ocultos de próstata (CURRAN and BIHRLE, 1999). Entretanto, o interessante aspecto nesta discussão é o fato de que em homens hipogonádicos as taxas de neoplasia prostática detectável em biópsias são de, aproximadamente, 15 a 20% (MORGENTALER et al., 1996). Por outro lado, quando indivíduos hipogonádicos recebem testosterona exógena, a taxa de neoplasia prostática, no acompanhamento destes homens, é de 1% (RHODEN and MORGENTALER, 2004). Estas taxas são semelhantes a da população geral, mesmo sabendo que nesta população a taxa potencial de neoplasia detectável seja 15 vezes maior.

Algumas hipóteses tentam explicar o referido fenômeno, como, por exemplo, a teoria da saturação dos receptores de testosterona ao nível da glândula prostática. O aspecto central desta teoria sugere que níveis séricos de testosterona, logo acima dos níveis de testosterona do indivíduo castrado, seriam níveis suficientes para exercer a estimulação máxima androgênica nas células prostáticas (MORGENTALER and TRASH, 2009). Embora esta teoria traga no seu contexto aspectos interessantes e inovadores, em termos de compreensão da relação testosterona com a próstata ou com o câncer de próstata, faltam evidências consistentes que suportem a mesma.

Um aspecto de extrema relevância em se tratando de câncer de próstata, etiologia e carcinogênese do mesmo é o fato desta neoplasia não ter uma etiologia única estabelecida, mas sim fatores de risco diversos, que envolvem os dietéticos, ambientais, geográficos, raciais e uma gama grande de outros fatores, incluindo os mecanismos inflamatórios, estresse oxidativo celular, receptores androgênicos, com todas as suas variações, assim como aspectos mais específicos no contexto genético.

Todos estes elementos certamente tornam o referido assunto uma fonte de debate, controvérsias e um campo amplo para a investigação clínica e laboratorial.

JUSTIFICATIVA

O câncer de próstata é uma doença que afeta homens acima de 40 anos de idade. À medida que estes homens envelhecem, o risco de câncer de próstata aumenta, assim como o nível sérico de testosterona pode diminuir. O achado histológico de proliferação atípica de pequenos ácinos é um diagnóstico que possui um risco de mais de 40% de chance de câncer de próstata numa biópsia subsequente. A soma destes três fatores e suas inter-relações forma um ambiente peculiar de pesquisa. Como a relação do câncer de próstata com a testosterona ainda carece de uma melhor compreensão, justifica um estudo que objetiva esclarecer esta associação, principalmente levando em conta homens com um diagnóstico suspeito, porém não definitivo para câncer de próstata, como a proliferação atípica de pequenos ácinos.

OBJETIVO

Este estudo visa avaliar os níveis séricos dos hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular em homens submetidos à biópsia de próstata com e sem neoplasia e proliferação atípica de pequenos ácinos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Banach-Petrosky W, Jessen WJ, Ouyang X, et al. Prolonged exposure to reduced levels of androgen accelerates prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mutant mice. *Cancer Res* 2007; 67(19):9089-95.
- Barret-Connor E, et al. A prospective, population based study of androstenedione, estrogens and prostate cancer. *Cancer Res* 1990; 50:169.
- Bosland MC. Sex steroids and prostate carcinogenesis: integrated, multifactorial working hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:168-76.
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58(2A suppl):5-9.
- Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, et al: Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv* 1991; 11:5.
- Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA* 1991; 265:618.
- Cunha GR, Danjacob AA, Cooke PE, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987; 8:338-62.
- Curran MJ, Bihrlle W 3rd: Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1999 Feb; 53(2):423-4.
- Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell* 2000; 100:387-90.

- Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *JNCI* 2008; 100:170-83.
- Fowler JE, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126:372-5.
- Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361:859-64.
- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293-7.
- Inamoto T, Suzuki H, Akakura K, Komiya A et al. Pretreatment serum levels of testosterone as a prognostic factor in Japanese men with hormonally treated stage D2 prostate cancer. *Endocr J* 2001; 48:573.
- Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde/Brasil. Available from: URL: <http://www.inca.gov.br/cancer/prostata>. 2003.
- Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde/Brasil. Available from: URL: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2005>
- Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, et al.: Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol* 2009 Apr 8. (Epub ahead of print).

- Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, Mulhall JP, Lilja H, Eastham JA. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1935-7.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- Lane BR, Stephenson AJ, Magi-Gallazzi C, et al.: Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2008; 72(6):1240-5.
- Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH: Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. *Int Braz J Urol* mar-apr 2005;31(2); 131-6.
- Lucia MS, Bostwick DG, Bosland M, et al. Workgroup I: rodent models of prostate cancer. *Prostate* 1998;36:49.
- Madersbacher S, Schatzl G, Bieglmayer C, Reiter WJ, Gassner C, Berger P, Zidek T, Marberger M. Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic-pituitary-gonadal hormone axis. *Urology*. 2002 Nov; 60(5):869-74.
- Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H. et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169:1670-6.
- Miller LR, Partin AW, Chan DW, Bruzek DJ, Dobs AS, Epstein JI, Walsh PC: Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol*. 1998 Aug; 160(2):449-53.

- Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA. 1996 Dec 18; 276(23):1904-6.
- Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/dL or less. Urology 2006; 68(6):1263-7.
- 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(2):310-20.
- Nieschag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FCW, International Society of Andrology (ISA), International Society for the study of the aging male (ISSAM) European Association of Urology (EAU). Investigation, Treatment And Monitoring Of Late-Onset Hypogonadism In Males ISA, ISSAM, And EAU Recommendations. Eur Urol. 2005; 48: 1-4.
- Olsson M, Ekström L, Schulze J, et al. radical prostatectomy: influence on serum and urinary androgen levels. Prostate 2009 Sep 16. Epub ahead of print.
- Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from Baltimore Longitudinal Study of Aging. BJU Int 2009 Sep 14. Epub ahead of print.
- Prehn RT. On the prevention and therapy of prostatic cancer by androgen administration. Cancer Res 1999; 59:4161.

- Prout GR, Brewer WR. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967; 20:1871-8.
- Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and prevention of prostate cancer .In *Campbell's Urology*. Saunders 2002: 3003-24.
- Rhoden EL, Grazziotin TM, Souto CAV. Cancer de Próstata. In *Urologia Oncológica*. Revinter: 2004; 291-307.
- Rhoden EL, Morgentaler A: Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2348-51.
- Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations of monitoring. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29; 350(5):482-92.
- Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:605.
- Ross RK, Bernstein L, Judd H, et al. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:45.
- San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 2006; 175(4):1341-5.
- Schatzl G, Madersbacher S, Thürridl T, et al.: High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47(1):52-8.

- Shen MM, Abate-Shen C. Roles of the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Dev Dyn* 2003; 228:767-78.
- Slater S, Oliver RT: Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000 Dec;17(6): 431-9.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):215-24.
- Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144:1479-80.
- Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(4):939-42.
- Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone levels as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(3):696-701.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Serum testosterone – a determinant of metastatic relapse for irradiated localized prostate cancer. *Urology* 1997; 49:327.

ARTIGO EM INGLÊS

SERUM LEVELS OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-TESTICULAR AXIS
HORMONES IN MEN WITH OR WITHOUT PROSTATE CANCER OR
ATYPICAL SMALL ACINAR PROLIFERATION

SUMMARY

Background: Prostate cancer prevalence is increasing, as are studies focusing on prostate neoplasia. The role of the androgens, including testosterone, in the etiology of prostate cancer has been addressed in the literature, but the mechanism of action is still not clear.

Methods: The study cohort consisted of men with suspected prostate cancer who had a prostate biopsy. These patients were divided into three groups according to the histology of the biopsy sample as follows: no neoplasia, atypical small acinar proliferation (ASAP) or prostate cancer. Demographic data, such as age, smoking, chronic diseases and body mass index, were collected. Hormonal dosage like total testosterone (TT), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin and estradiol were measured in a blood sample as well as serum prostate-specific antigen (PSA) serum level. Statistical analysis was performed considering $P < 0.05$.

Results: A total of 186 men were subjected to transrectal prostate biopsies. Initially, 123 men were found to be without neoplasia, while 26 were diagnosed with ASAP and 37 with prostate cancer. After a second biopsy of the men with ASAP, the real diagnoses were revised, with 18 men diagnosed with ASAP and 45 with prostate cancer. There were no statistically significant differences among groups regarding age, smoking history, chronic diseases, body mass index or PSA levels ($P > 0.05$). Mean serum levels of TT, FSH, LH, prolactin and estradiol were similar among the groups ($P > 0.05$). In individuals with prostate cancer, Gleason score and hypogonadism prevalence also were not significantly different ($P > 0.05$).

Conclusion: The present study revealed no difference in serum levels of TT, FSH, LH, prolactin and estradiol in men without neoplasia compared to those with ASAP or prostate cancer.

INTRODUCTION

Prostate cancer is the second most frequent malign neoplasia in the world, as well as the most frequent tumor affecting men except non-melanoma skin tumors (1,2). The etiology of the prostatic neoplasia is unknown, although some risk factors have been determined, like familiar history, age and race. The androgens, specifically testosterone, have a fundamental role in the growth of the prostate gland (3). In the 1940s, Huggins and Hodges (4) demonstrated that, in men with advanced prostate cancer, androgenic deprivation caused tumor regression, the first evidence that androgens might have an etiologic role in the development of this condition. However, most epidemiologic studies did not establish a relationship between androgen serum levels and an elevated risk of prostate cancer. Interestingly, the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT; 5) revealed that finasteride, an 5α -reductase inhibitor, administration reduced prostate cancer diagnoses by 25% during the seven years of the study, although the occurrence of more high grade tumors than in the control group was unexpected and intriguing.

Furthermore, other publications have demonstrated that low serum testosterone was associated with undifferentiated tumors (6), advanced tumor stage (7) and unfavorable prognosis with recurrence after radical prostate surgery (8). It has revealed the relationship between prostate cancer and testosterone to be complex and requiring further investigation.

The presence of specific histologic alterations found, defined as atypical small acinar proliferation (ASAP), found on prostate biopsy have been implicated as prostate cancer risk factor during follow-up of patients (9). The

role of serum androgens in patients with ASAP, as potential growth factors for prostate cancer cells, has not been confirmed yet, but could be very helpful to improve our understanding of the relationship between the hormones from hypothalamic-pituitary-testicular axis and prostatic neoplasia. The objective of the present study is to evaluate the serum levels of hypothalamic-pituitary-testicular axis hormones in men subjected to prostate biopsies and determine a correlation between these hormones with or without prostate cancer as well as with ASAP.

METHODS

Study Participants

All men visiting the Urology Department of Santa Casa Hospital of Porto Alegre, Brazil, between March 2006 and December 2007 with indication of prostate biopsy were invited to participate in this study. A prostate biopsy was indicated if the serum prostate specific antigen (PSA) was over 2.5 ng/ml or had increased by more than 0.75 ng/ml/year, and/or suspicious results from a digital rectal exam of the prostate gland (prostatic lobe asymmetry, nodules or a lack of consistency). Exclusion criteria included previous or current use of testosterone replacement therapy, previous prostate surgery, urinary infection or other inflammatory or infectious condition affecting the genito-urinary tract, current use of a vesical catheter and chemotherapy or radiotherapy for treatment of pelvic neoplasia.

Of the 437 men evaluated during this period, all signed an informed consent form. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Santa Casa Hospital of Porto Alegre.

Men fulfilling the inclusion criteria were interviewed approximately 30 days before the prostate biopsy by two of the authors (CSS and GLA) to collect the data. The age of the patients was confirmed by examining an identification document. Weight and height were checked using a scale calibrated previously (Filizola®, Sao Paulo, Brazil) and the body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight (Kg) by the square of the height (m²). The men themselves classified their race as Caucasian or not Caucasian. Also during this interview, individual data about medical history were collected, such as previous surgery,

acute and chronic diseases, medications and smoking. After the interview, the patients were sent to the laboratory to have a blood sample drawn and then to their scheduled prostate biopsy.

Biochemical Analysis

A venous blood sample was obtained between 7 and 11 am, after four hours fasting (10) to assess serum levels of total testosterone (TT), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin and estradiol. This sample was collected inside a Vacuette gel tube (Greiner Bio-One, Americana-SP, Brazil) containing an active clotting inhibitor. Serum levels of TT (normal range: 241 to 827 ng/dL), FSH (normal range: 1.4 to 18.1 mIU/mL), LH (normal range: 1.5 to 9.3 mIU/mL) and prolactin (normal range: 2.1 to 17.7 ng/mL) were determined by electrochemiluminescence using the ADVIA Centaur 2000 system (Siemens®, Sao Paulo, Brazil), while estradiol (normal range: up to 56.0 pg/mL) and total PSA (normal range: up to 2.5 ng/mL) were determined by the Immulite immunometric chemiluminescent method (Diagnostic Productos Corp, Los Angeles, CA, USA).

Prostate biopsy

An ultrasound-guided transrectal biopsy was performed by standard methods using a Tosbee 4 endocavity transducer (Toshiba®, New York, USA) under local anesthesia (20 mL of 1% lidocain injected bilaterally around the neurovascular bundle) (11). A mean of twelve fragments were removed from each prostate gland, but this number was exceeded when indicated by the

presence of a nodule or suspect image on ultrasound. The tissue samples were stored in bottles in 10% formaline.

Histological examination of the prostate

Microscopically, all samples isolated by biopsy were analyzed after staining with hematoxylin and eosin using standard laboratory methods of our Institution.

The individuals were divided into three groups according to the histological results: without neoplasia (including benign prostate hyperplasia, acinar atrophy and high grade prostate intra-epithelial neoplasia), ASAP and prostate cancer. Men diagnosed with ASAP by biopsy were subjected to a second biopsy, the results of which were used to diagnose individuals with prostate cancer, while the others remained in the ASAP group.

Complicating factors

Potential complicating factors that could interfere with serum TT levels were measured to avoid false results, including age, obesity, smoking, chronic diseases such as hypertension, diabetes, peripheral vascular disease, ischemic heart disease, dyslipidemia and hyperthyroidism, and serum levels of other hormones of the hypothalamic-pituitary-testicular axis, like FSH, LH, prolactin and estradiol.

Statistical analysis

All analyses were done using the SPSS statistical program, version 14.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Data like smoking, race and chronic

disease were analyzed with the Chi-square test. The same test was applied when a stratified analysis was done using the hypogonadism criteria for patients with serum TT under 300 ng/mL. To evaluate the effect of age, BMI and some of the hormones (TT, prolactin and estradiol), which demonstrated a normal distribution, ANOVA was used, and for the total PSA, FSH and LH we used a non-parametric test (Kruskal-Wallis) because of the asymmetric distribution of the values. Results were considered statistically significant when the *P* value was less than 0.05.

RESULTS

After screening, 186 men who had a prostate biopsy to test for suspected neoplasia were eligible for this study. The mean age of the study population was 64.54 ± 6.7 years (range: 47 to 80 years). Of the participants, 75.8% identified themselves as Caucasian. The median total serum PSA level was 6.17 ng/mL (range: 0.2 to 188.0 ng/mL). The mean TT concentration was 413.43 ± 142.6 ng/dL (range: 80 to 954 ng/dL). Of the 186 patients, 123 (66.1%) were diagnosed without neoplasia, 26 (14%) with ASAP and 37 (19.9%) with prostate cancer. We also examined the incidence of chronic diseases, and found that 57 (30.6%) men had dyslipidemia, 46 (24.7%) had hypertension, 33 (17.7%) were diabetic, 19 (10.2%) had peripheral vascular disease, 16 (8.6%) had ischemic heart disease and 3 (1.6%) had hyperthyroidism. Other data are described in Table 1.

Subsequent analyses divided the patients according to the histological result: without neoplasia, ASAP and prostate cancer. Men with ASAP on the first biopsy but prostate cancer on the second biopsy, 8 (31%) cases, were re-allocated by the second result. The groups do not differ in relation to age ($P=0.37$), BMI ($P=0.66$), race ($P=0.36$), smoking ($P=0.79$) or the presence of a chronic disease ($P=0.27$), as well as the median total serum PSA level (6.05 vs. 5.63 vs. 6.63 ng/mL, respectively; $P=0.22$; Table 2).

The mean serum TT level were respectively 414.4 ± 147.33 ng/dL for patients without neoplasia, 421.17 ± 149.24 ng/dL for patients with ASAP, and 408.40 ± 129.05 ng/dL for patients with prostate cancer ($P=0.95$). The other

hormones (FSH, LH, prolactin and estradiol) were not statistically different among the three studied groups ($P>0.05$; Table 3).

Analysis of the prostate cancer group revealed no correlation between stratified Gleason score (≤ 6 , 7 and ≥ 8) and TT ($P=0.59$), FSH ($P=0.91$), LH ($P=0.49$), prolactin ($P=0.59$) or estradiol ($P=0.42$), however the median total serum PSA was higher in the group of men with higher Gleason score ($P=0.01$; Table 4).

When men were differentiated between low TT (less than 300 ng/mL) and those with normal TT (more than 300 ng/dL), we did not find a statistically difference regarding the histological groups; the prevalence of men with low testosterone was 24.4% in the group without neoplasia, 33.3% in the ASAP group, and 22.2% in the prostate cancer group ($P=0.65$).

DISCUSSION

The present study included a homogeneous group of men with similar characteristics that could influence serum TT levels, such as age, BMI, history of smoking, and chronic diseases. The median total serum PSA did not differ significantly between the groups. Importantly the mean serum TT level in men with a prostate biopsy negative for neoplasia did not differ from those diagnosed with ASAP or prostate cancer. Furthermore, the other hormones evaluated, including FSH, LH, prolactin and estradiol, did not differ between the three groups. When we analyzed the correlation between levels of all these hormones and the Gleason score of the prostate cancer patients, we did not find any difference in the mean serum levels of hormones of hypothalamic-pituitary-testicular axis. In addition, there was no statistically difference in the prevalence of hypogonadal men (TT < 300 ng/dL) in any group.

Recently, several authors (12,13,14) have directed their attention to try to understand the relationship between serum TT levels and prostate cancer. Epidemiological studies have presented controversial results, with some showing a positive relationship between testosterone levels and a higher risk of prostate cancer (15), but most finding that this relationship could not be verified conclusively (16). Most recently, a meta-analysis covering 18 prospective studies (17), published by the Endogenous Hormones and Prostate Collaborative Group, which enrolled 3886 men with prostate cancer and 6438 controls, was unable to demonstrate a significant relationship between serum TT and free testosterone levels, or its metabolites, or even serum levels of other

androgens, like dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione, and a higher risk of prostate cancer, even after they were grouped by quintiles of serum concentrations. In this same study, the Gleason score of prostate cancer and tumor stage did not correlate with either low or elevated serum levels of these androgens. It is interesting that this meta-analysis included 95% of the available data in the world. In this context, our data suggest, even with a modest number of patients, an inconsistent relationship between serum testosterone levels and prostate cancer diagnosed in a clinical setting. The broad variation in serum TT levels could explain the lack of difference observed in our study. Although, even when we classified the individuals as having normal or subnormal TT level using a standard cutoff point (300 ng/dL) from the literature (10), the histological findings were similar between the two groups.

However, recent new studies (18,19,20) have demonstrated a positive correlation between men with more undifferentiated prostate cancer with subnormal serum TT levels. Our findings are consistent with data from other studies (21,22), which demonstrates that this correlation is not established and most likely depends on the patients characteristics, as well as the technique used to measure serum TT, the type of analysis performed, and whether or not potential complicating factors were eliminated from the analysis.

The relationship between testosterone and prostate cancer was initially suggested by Miller and colleagues (23) and, subsequently, by Madersbacher and colleagues (24). Hypothetically, the tumor or a tumor cell product could inhibit androgen production, thereby suppressing the release of hypothalamic-pituitary hormones and, consequently, testicular steroidogenesis. Though clinical studies have demonstrated that removing prostate cancer results in an

elevation of FSH, LH and testosterone, the mechanism of this response remains to be clarified (23,24). In our analysis, we did not find that hormonal levels differed depending on the diagnosis, even with ASAP.

Perhaps the most important contribution of this study was the inclusion in our analysis of men with ASAP, a condition frequently correlated to a concomitant prostate cancer or found in a follow-up or a prostate cancer patient (9). A study in which men diagnosed with ASAP had a radical prostatectomy revealed that all 25 patients had final histological diagnoses of prostate cancer from the surgical specimen (25). For researchers investigating whether prostate cancer is related to higher levels of total testosterone, this is the best population study since this condition is increasingly considered a risk factor for prostate cancer. In this study, with a modest number of cases, the serum levels of all hormones of the hypothalamic-pituitary-testicular axis were not different in men diagnosed with prostate cancer or not.

Certainly the relationship between prostate cancer and testosterone is complex and requires further investigation. The hypothesis that higher serum testosterone levels increases prostate cancer risk was originated in the observation that established prostate cancer regresses after surgical or medical castration (4). However, this occurs in advanced tumors and may not correspond to lower stage prostate tumors, especially when studying the etiology of the prostate cancer. The saturation theory, where a serum level of testosterone just over the value found in castrated men would have the maximum possible androgen effect on prostatic cells, has received increasing attention and could explain some of the controversy regarding the relationship

between testosterone and prostate cancer. This theory also could explain the negative results of this series and of most of the epidemiological studies (26).

The major complicating factor of these studies, including our study, is that serum TT levels do not necessarily reflect the androgenic activity inside the prostatic gland, because dihydrotestosterone, the active metabolite of the testosterone, is converted in the prostatic tissue, and not in the bloodstream. Therefore, serum levels may not correlate with the active hormonal environment inside the prostate gland. Furthermore, natural variations in the production of hormones on a daily basis, as well as variation in serum hormone level measurement techniques between laboratories, should be also considered.

Other limitations of the present study need to be considered. The most relevant limitations are the number of patients and the single measurement of the different hormones. A single dosage of serum testosterone may not represent properly the hormone exposure of that person during his life (27). However, well-defined inclusion criteria, as well as selection of cases based on the usually recommended indication of prostate biopsy and the prospective nature of the study as well including individuals with normal biopsies, should reduce potential selection bias.

In conclusion, our study did not demonstrate different serum levels of TT, FSH, LH, prolactin and estradiol in men with prostatic biopsy without neoplasia, ASAP and prostate cancer.

REFERENCES

1. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361:859-64.
2. National Institute of Cancer – Health Department/Brazil. Available from:
URL: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2005>
3. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and prevention of prostate cancer. In *Campbell's Urology*. Saunders 2002: 3003-24.
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215-24.
6. Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H. et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169:1670-6.
7. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*. 1996 Dec 18;276(23):1904-6.
8. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone levels as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(3):696-701.

9. Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH: Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. *Int Braz J Urol* mar-apr 2005;31(2); 131-6.
10. Nieschag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FCW, International Society of Andrology (ISA), International Society for the study of the aging male (ISSAM) European Association of Urology (EAU). Investigation, Treatment And Monitoring Of Late-Onset Hypogonadism In Males ISA, ISSAM, And EAU Recommendations. *Eur Urol*. 2005;48: 1-4.
11. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer .In *Campbell's Urology*. Saunders 2002: 3055-79.
12. Barret-Connor E, et al. A prospective, population based study of androstenedione, estrogens and prostate cancer. *Cancer Res* 1990;50:169.
13. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, Mulhall JP, Lilja H, Eastham JA. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1935-7.
14. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA* 1991; 265:618.
15. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et cols.: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1118-26.

16. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostatic cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999;59:4161.
17. Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *JNCI* 2008; 100:170-83.
18. San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 2006; 175(4):1341-5.
19. Lane BR, Stephenson AJ, Magi-Gallazzi C, et al.: Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2008; 72(6):1240-5.
20. Schatzl G, Madersbacher S, Thürridl T, et al.: High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47(1):52-8.
21. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/dL or less. *Urology* 2006; 68(6):1263-7.
22. Curran MJ, Bihle W 3rd: Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1999 Feb;53(2):423-4.
23. Miller LR, Partin AW, Chan DW, Bruzek DJ, Dobs AS, Epstein JI, Walsh PC: Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):449-53.

24. Madersbacher S, Schatzl G, Bieglmayer C, Reiter WJ, Gassner C, Berger P, Zidek T, Marberger M. Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic-pituitary-gonadal hormone axis. *Urology*. 2002 Nov;60(5):869-74.
25. Brausi M, Castagnetti G, Dotti A e at.: Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? *J Urol* 2004;172:906-9.
26. 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(2):310-20.
27. Porter AT, FACRO, Ben-Josef E: Humoral mechanisms in prostate cancer: a role for FSH. *Urol Oncol* 2001;6:131-8.

Table 1: General characteristics of the studied population

Individuals †	186	100
Age (years) ‡	64.54	6.71
Body Mass Index (kg/m ²) ‡	27.25	4.71
Chronic Diseases (present) †	94	50.5
Caucasians †	141	75.8
Smoking †	21	11.3
Total PSA (ng/mL) e	6.17	4.64-9.25
FSH (mIU/mL) e	5.70	4.10-8.75
LH (mIU/mL) e	4.20	2.90-6.12
Estradiol (pg/mL) ‡	21.47	7.16
Prolactin (ng/mL) ‡	5.77	2.79
Total Testosterone (ng/dL) ‡	413.43	142.6
Prostate biopsy result: †*		
Without neoplasia	123	66.1
ASAP	26	14
Prostate cancer	37	19.9

†: N and %;

‡: Mean and standard deviation;

e: Median (percentile 25-75)

*: Results before the second biopsy of the first ASAP

Table 2: Men categorized according to the prostate biopsy result

	Prostate biopsy			<i>P</i> value
	Without neoplasia	ASAP	Prostate cancer	
Individuals †	123 (66.1)	18 (9.7)	45 (24.2)	
Age (years) ‡	64.3 ± 6.6	66.2 ± 5.5	64.0 ± 7.6	0.37
Caucasians †	94 (77.7)	11 (69.2)	36 (78.4)	0.36
BMI (kg/m ²) ‡	27.2 ± 4.2	26.6 ± 6.2	27.7 ± 4.9	0.66
Chronic disease † (present)	67 (54.5)	7 (38.5)	20 (45.9)	0.27
Smoking †	15 (12.2)	2 (11.5)	4 (8.1)	0.79
Total PSA (ng/mL) e	6.05 (4.58-9.06)	5.63 (4.36-7.42)	6.63 (5.10-10.95)	0.22

†: N (%);

‡: Mean ± standard deviation;

e: Median (percentile 25-75)

ASAP: atypical small acinar proliferation

Table 3: Serum total testosterone (TT), follicle stimulant hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin and estradiol levels in men diagnosed by prostate biopsy as without neoplasia, or ASAP or prostate cancer.

	Prostate biopsy			P value
	Without neoplasia (N = 123)	ASAP (N = 18)	Prostate cancer (N = 45)	
TT (ng/mL) ‡	414.14 (387.84-440.44)	421.17 (346.95-495.38)	408.40 (369.63-447.17)	0.95
FSH (mIU/mL) e	6.00 (3.90-8.50)	5.60 (4.30-12.07)	5.20 (4.20-8.65)	0.86
LH (mIU/mL) e	4.10 (2.70-6.00)	4.65 (2.72-5.45)	4.50 (3.35-6.00)	0.58
Prolactin (ng/mL) ‡	5.62 (5.21-6.04)	6.04 (3.72-8.37)	6.07 (5.17-6.98)	0.59
Estradiol (pg/mL) ‡	21.06 (19.83-22.28)	20.79 (16.36-25.22)	22.86 (20.69-25.03)	0.32

‡: Mean ± standard deviation;

e: Median (percentile 25-75)

ASAP: atypical small acinar proliferation

Table 4: Serum total prostatic specific antigen (PSA) and hypothalamic-pituitary-testicular axis hormones levels in men with prostate cancer, categorized by Gleason score

	Gleason score			P value
	≤ 6	7	≥ 8	
N (%)	18 (40)	19 (42.3)	8 (17.7)	
Total PSA (ng/mL) ^e	5.78 (4.61-6.47)	7.35 (6.16-16.85)	15.32 (10.00-21.90)	0.01
TT (ng/mL) ‡	393.56 (333.36-453.75)	431.74 (358.39-505.08)	386.38 (316.61-456.14)	0.59
FSH (mIU/mL) ^e	8.33 (3.52-13.14)	7.82 (4.89-10.75)	9.23 (1.84-16.62)	0.91
LH (mIU/mL) ^e	8.66 (0.59-16.74)	5.18 (3.87-6.49)	4.30 (3.29-5.30)	0.49
Estradiol (pg/mL) ‡	21.61 (18.36-24.87)	22.84 (19.71-25.98)	25.70 (17.31-34.10)	0.42
Prolactin (ng/mL) ‡	6.06 (4.92-7.20)	6.47 (4.54-8.40)	5.15 (3.94-6.36)	0.59

‡: Mean ± standard deviation;

^e: Median (percentile 25-75)

ARTIGO EM PORTUGUÊS

NÍVEIS SÉRICOS DOS HORMÔNIOS DO EIXO HIPOTALÂMICO-
HIPOFISIÁRIO-TESTICULAR EM HOMENS COM OU SEM NEOPLASIA DE
PRÓSTATA E PROLIFERAÇÃO ATÍPICA DE PEQUENOS ÁCINOS

RESUMO

A prevalência do câncer de próstata está aumentando ao longo dos anos, o que vem gerando diversos estudos em busca de seu melhor entendimento. O envolvimento dos andrógenos, incluindo a testosterona, como potencial fator etiológico no câncer de próstata tem sido questionado e debatido na literatura, permanecendo o seu papel discutível e não completamente entendido.

Método: a população em estudo foi composta por homens submetidos à biópsia de próstata por suspeita de neoplasia prostática no período de Março de 2006 a Dezembro de 2007. Esta população foi dividida em três grupos de acordo com o resultado anatomopatológico da biópsia em ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e câncer de próstata. Os indivíduos foram avaliados quanto aos dados demográficos como idade, índice de massa corporal, raça, tabagismo e presença de doenças crônicas. Além das dosagens do antígeno prostático específico (PSA), testosterona total (TT), hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), prolactina e estradiol. Para fins de significância estatística considerou-se um $P < 0.05$.

Resultados: Cento e oitenta e seis homens foram submetidos à biópsia de próstata neste período. Destes, inicialmente 123 tiveram como resultado ausência de neoplasia, 26 com ASAP e 37 com câncer de próstata. Após considerar os resultados da re-biópsia dos indivíduos com ASAP, o número de indivíduos com câncer de próstata passou para 45 e os verdadeiros ASAP para 18 homens. Os grupos foram similares quanto à idade, índice de massa

corporal, raça, tabagismo, presença de doenças crônicas e nível sérico de PSA total ($P>0.05$). Os níveis médios séricos de TT, FSH, LH, prolactina e estradiol foram similares entre os diferentes grupos ($P>0.05$). Não se encontrou uma maior prevalência de homens hipogonádicos entre aqueles com diagnóstico de câncer de próstata assim como o escore de Gleason foi similar entre os diferentes grupos de estudo ($P>0.05$)

Conclusão: O presente estudo não demonstrou níveis séricos distintos de TT, FSH, LH, prolactina e estradiol em homens com biópsia de próstata com ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos ou câncer de próstata.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna mais freqüente no mundo e o tumor mais freqüente do homem excetuando-se os tumores de pele não melanomatosos (1,2). A etiologia da neoplasia prostática é desconhecida, entretanto, uma série de fatores de risco tem sido relacionada entre os quais podemos citar história familiar, idade e raça. Os andrógenos, mais especificamente a testosterona, têm um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento da glândula prostática (3).

Os trabalhos de Huggins e Hodges (4) nos anos 40, demonstrando que em homens com câncer de próstata avançado a deprivação androgênica causava regressão da neoplasia, fez supor que os andrógenos tivessem um papel etiológico no desenvolvimento desta condição.

Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos não conseguiu estabelecer uma relação entre os níveis séricos de andrógenos e um risco maior de neoplasia prostática. Além disso, embora estudos intervencionais como o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) (5) no qual a finasterida, inibidor da enzima 5α -redutase, tenha demonstrado uma redução de 25% no diagnóstico de câncer de próstata durante o período de seguimento de sete anos, a ocorrência de neoplasia prostática de grau mais elevado quando comparado ao grupo controle foi um achado interessante e até certo ponto inesperado.

Além disso, a publicação de outros estudos demonstrando que níveis mais baixos de testosterona estavam associados com tumores mais indiferenciados (6), de estágios mais avançados (7) e de prognóstico mais

desfavorável em termos de recorrência bioquímica após cirurgia radical da próstata (8) tornou o tópico, câncer de próstata e testosterona, complexo, intrigante e não completamente entendido.

A presença de alterações histológicas em biópsias de próstata como a proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) tem sido implicada como fator de risco para câncer de próstata no seguimento de homens com este diagnóstico (9). A implicação dos níveis séricos dos andrógenos nesta condição como potencial elemento estimulante para o desenvolvimento de câncer de próstata não foi demonstrado até o momento e pode eventualmente ser útil em uma melhor compreensão da relação entre os hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular e a neoplasia prostática

Neste contexto o objetivo do presente estudo visa avaliar os níveis séricos dos hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular em homens submetidos à biópsia de próstata, que apresentem resultado anatomopatológico com ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos ou câncer de próstata.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento e população em estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado no período de Março de 2006 a Dezembro de 2007, no ambulatório de Urologia do Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Brasil. Todos os homens consecutivamente atendidos neste ambulatório e que tiveram indicação de biópsia de próstata foram convidados a participar deste estudo. A indicação para biópsia de próstata consistiu em uma alteração no nível sérico do antígeno prostático específico (PSA), que incluiu um valor total acima de 2,5 ng/ml ou uma velocidade, quando disponível, de aumento maior que 0,75 ng/ml/ano, e/ou uma alteração no exame digital da glândula prostática (assimetria dos lobos prostáticos, nódulos ou alteração da consistência). Os critérios de exclusão foram o uso prévio ou atual de reposição hormonal com testosterona, cirurgia de próstata prévia, presença de infecção urinária ou outras condições inflamatórias ou infecciosas do sistema gênito-urinário, uso atual de sonda vesical e quimioterapia ou radioterapia prévias para o tratamento de neoplasias pélvicas.

Dos 437 homens com indicação de biópsia de próstata atendidos neste período, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Porto Alegre.

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhados para uma entrevista antes de realizarem a biópsia de próstata, aproximadamente 30 dias antes do procedimento. Esta entrevista foi realizada por dois dos autores (CSS e GLA), onde foi realizada a colheita dos dados. A

idade foi confirmada através do documento de identificação. O peso e a altura foram aferidos em uma balança previamente calibrada (Filizola®, São Paulo, Brasil), sendo que o cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi obtido através da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m²). Quanto à raça, o próprio indivíduo se classificou como sendo da raça branca ou não.

Nesta consulta também foram coletados dados referentes à história médica de cada um, incluindo cirurgias, doenças crônicas e agudas, uso de medicações e história de tabagismo. Por fim, os homens foram encaminhados para colheita dos exames de sangue e agendamento da biópsia de próstata.

Análise laboratorial

Uma amostra de sangue venoso foi obtida entre 7 e 11 horas da manhã, após jejum de 4 horas (10) para determinação dos níveis de testosterona total (TT), hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), prolactina e estradiol. Esta amostra foi armazenada em um tubo de gel, tipo *Vacurette*, com separador de coágulo ativado (Greiner Bio-One, Americana-SP, Brasil). O nível sérico do antígeno prostático específico (PSA) foi considerado o mesmo da avaliação urológica precedente à indicação da biópsia de próstata.

A amostra sanguínea foi centrifugada numa velocidade de 3000 rpm durante 8 minutos e posteriormente analisada. Os níveis de estradiol e PSA total foram medidos pelo método de quimioluminescência imunométrica (Immulite®, DPC, Los Angeles, CA, USA) enquanto que os níveis de prolactina, FSH, LH e TT foram determinados pelo método de eletroquimioluminescência (ADVIA Centaur 2000, Siemens®, São Paulo, Brasil). Os valores de referência do laboratório foram os seguintes: testosterona total de 241 a 827 ng/dL, FSH

de 1,4 a 18,1 mUI/mL, LH de 1,5 a 9,3 mUI/mL, prolactina de 2,1 a 17,7 ng/mL e estradiol até 56,0 pg/mL.

Biópsia de próstata

A biópsia de próstata foi realizada através da técnica padronizada guiada por ultra-sonografia transretal. Foi utilizado um aparelho de ultra-sonografia (Toshiba®, modelo Tosbee 4, Nova York, EUA), com transdutor endocavitário. A biópsia foi realizada com anestesia local da glândula, com 20 mL de lidocaína 1%, injetada junto aos feixes vâsculo-nervosos bilateralmente (11). Foram retirados em média doze fragmentos de próstata (um em cada sextante de cada lobo prostático), podendo ter excedido este número em casos de nódulos ou imagens suspeitas durante o exame. Os fragmentos foram acondicionados em frascos identificados, contendo formalina a 10%, e enviados ao Serviço de Patologia do Hospital Santa Casa de Porto Alegre.

Exame anatomopatológico de próstata

Os fragmentos da biópsia de próstata foram submetidos à coloração pela Hematoxilina e Eosina (HE). Posteriormente, procedeu-se então a análise microscópica do material.

Os indivíduos foram divididos em três grupos de acordo com o resultado anatomopatológico: ausência de neoplasia (que inclui também hiperplasia benigna da próstata, atrofia acinar e neoplasia intra-epitelial de alto grau), proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e câncer de próstata. Aqueles homens com diagnóstico de ASAP na biópsia inicial foram posteriormente submetidos a uma re-biópsia. Os indivíduos que tiveram o diagnóstico de

câncer de próstata nesta última biópsia foram alocados no grupo correspondente e os que não tiveram este diagnóstico foram mantidos no grupo ASAP.

Fatores de confusão

Os potenciais fatores de confusão que poderiam interferir com os níveis séricos de testosterona total foram aferidos na expectativa de evitar resultados não verdadeiros. Estes fatores incluem: idade, obesidade, tabagismo, doenças crônicas (hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus*, doença vascular periférica, cardiopatia isquêmica, dislipidemia e hipertireoidismo) e os níveis séricos de outros hormônios envolvidos no eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, como FSH, LH, prolactina e estradiol.

Cálculo de tamanho de amostra

Com um poder de 80% para detectar uma diferença de 100 ng/mL nos níveis séricos de testosterona total entre os grupos, assumindo uma possibilidade de erro alfa de 0,05 e um desvio padrão de 125 ng/ml, cada grupo deveria ter 26 indivíduos.

Análise estatística

Os dados qualitativos como cor da pele, presença de doenças crônicas e tabagismo foram avaliados com o teste do Qui-quadrado. Na análise estratificada levando em conta hipogonadismo, TT menor do que 300 ng/mL, também se utilizou o teste do Qui-quadrado. Os dados quantitativos foram divididos naqueles com distribuição normal ou assimétrica. No primeiro caso foi

utilizado o teste ANOVA (Análise de Variância) que contemplou as variáveis como idade, índice de massa corporal e algumas dosagens hormonais (prolactina, estradiol e TT). No segundo caso, representado pelo valor do PSA e os hormônios FSH e LH, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Todas as análises estatísticas foram feitas com o pacote estatístico do SPSS versão 14.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Foram considerados como resultados estatisticamente significativos aqueles com possibilidade de erro alfa menor do que 5% ($P\alpha < 0,05$).

RESULTADOS

Foram elegíveis para o presente estudo 186 homens, que foram submetidos à biópsia de próstata por suspeita de câncer de próstata, no período de Março de 2006 a Dezembro de 2007. A idade média e desvio padrão da população em estudo foi de $64,54 \pm 6,7$ anos (47 a 80 anos). Deste grupo, 75,8% dos homens eram de cor branca. O nível sérico mediano do PSA total foi de 6,17 ng/mL (0,2 a 188,0 ng/mL). A concentração média e desvio padrão de TT foi de $413,43 \pm 142,6$ ng/dL (80 a 954 ng/dL). Deste grupo de homens, após a primeira biópsia de próstata, 123 (66,1%) tiveram como diagnóstico anatomopatológico a ausência de neoplasia, 26 (14%) ASAP e 37 (19,9%) câncer de próstata. Quanto à presença de doenças crônicas, 57 (30,6%) tinham dislipidemia, 46 (24,7%) eram hipertensos, 33 (17,7%) diabéticos, 19 (10,2%) com doença vascular periférica, 16 (8,6%) com cardiopatia isquêmica e 3 (1,6%) com hipertireoidismo. Os outros dados referentes à população em estudo estão descritos na Tabela 1.

As análises subsequentes foram efetuadas dividindo a população em estudo de acordo com os resultados do exame anatomopatológico: ausência de neoplasia, ASAP e câncer de próstata. Os homens que tiveram o diagnóstico de ASAP na primeira biópsia, mas câncer de próstata na re-biópsia foram alocados de acordo com o segundo resultado, o que ocorreu em oito (31%) casos. Inicialmente os grupos foram avaliados conforme idade, raça, valor de PSA, índice de massa corporal, tabagismo e presença de doenças crônicas. Os mesmos não diferiram no que concerne à idade ($P=0,37$), índice de massa corporal ($P=0,66$), raça branca ($P=0,36$), tabagismo ($P=0,79$) e

presença de doenças crônicas ($P=0,27$), assim como o nível sérico mediano do PSA total (6,05 Vs. 5,63 Vs. 6,63 ng/mL, respectivamente; $p=0,22$) (Tabela 2).

Os valores séricos médios e desvio padrão da TT em ng/dL, no grupo com ausência de neoplasia, ASAP e câncer de próstata foram, respectivamente, $414,14 \pm 147,33$; $421,17 \pm 149,24$ e $408,40 \pm 129,05$ ($P=0,95$). Igualmente no que se refere às concentrações séricas médias de FSH, LH, prolactina e estradiol nos três grupos em estudo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas ($P>0,05$) (Tabela 3).

Após análise de subgrupo, levando em consideração somente os homens com câncer de próstata agrupados de acordo com o escore de Gleason (≤ 6 , 7 e ≥ 8), observamos que não houve diferença estatística quanto ao valor médio da TT ($P=0,59$), FSH ($P=0,91$), LH ($P=0,49$), prolactina ($P=0,59$) e estradiol ($P=0,42$), no entanto, o valor mediano do PSA total foi maior no homens com escore de Gleason ≥ 8 ($P=0,01$; Tabela 4).

Quando adotamos o referencial de 300 ng/mL de TT para caracterizar indivíduos com níveis subnormais (abaixo) e níveis normais (acima) não observamos diferença estatisticamente significativa quanto ao resultado anatomopatológico da biópsia de próstata, sendo que a prevalência de homens com níveis subnormais foi de 24,4% nos homens com ausência de neoplasia, 33,3% com ASAP e 22,2% com câncer de próstata ($P=0,65$).

DISCUSSÃO

Nosso estudo abrangeu uma amostra de homens com risco potencial de serem portadores de câncer de próstata. Os resultados demonstraram que foi uma amostra homogênea quanto aos possíveis fatores influenciadores dos níveis séricos de testosterona, incluindo idade, índice de massa corporal, presença de tabagismo ou presença de doenças crônicas avaliados nesta população. O nível sérico mediano do PSA total também não foi diferente entre os grupos estudados.

O presente estudo demonstrou que o nível sérico médio da testosterona total em homens cuja biópsia de próstata foi negativa para neoplasia não diferiu dos valores encontrados para os homens com diagnóstico de ASAP ou câncer de próstata. Além disso, os outros hormônios avaliados, incluindo FSH, LH, prolactina e estradiol, também não foram distintos nos três grupos em estudo. Quando avaliamos todos estes hormônios somente nos homens com câncer de próstata, estratificando-os pelo escore de Gleason, também não houve diferença significativa nos níveis séricos dos mesmos. No entanto, quando estratificamos os homens em hipogonádicos ou não, houve uma tendência não estatisticamente significativa de uma maior prevalência de hipogonádicos (TT < 300 ng/dL) no grupo com ASAP na biópsia de próstata.

Recentemente distintos estudos (12, 13, 14) têm direcionado a sua atenção para entender a relação entre os níveis séricos de testosterona e o câncer de próstata. Estudos epidemiológicos apresentam resultados controversos sendo que alguns estudos mostraram uma relação positiva entre

níveis séricos de testosterona e um risco maior de câncer de próstata (15), porém a grande maioria dos mesmos mostrou ser esta relação inconsistente (16). Cabe ressaltar uma recente meta-análise de 18 estudos prospectivos (17) publicada pelo *Endogenous Hormones and Prostate Collaborative Group*, que envolveu 3886 homens com câncer de próstata e 6438 controles e não foi capaz de demonstrar uma relação significativa entre níveis séricos de testosterona total ou livre, metabólitos da testosterona ou mesmo com os níveis séricos de outros andrógenos como o sulfato de dehidroepiandrosterona e androstenediona, e um risco maior de câncer de próstata mesmo quando estes níveis destes hormônios foram divididos em quintis de diferentes concentrações. Ainda nesta mesma análise o escore de Gleason e o estágio tumoral não apresentaram uma relação com níveis subnormais ou elevados destes andrógenos. É interessante observar que nesta meta-análise 95% dos dados disponíveis no mundo foram incluídos. Neste contexto, os dados obtidos em nosso estudo sugerem, em uma amostra mais singela, em termos de número de casos avaliados, uma relação inconsistente entre os níveis séricos de testosterona e câncer de próstata diagnosticado em um âmbito epidemiológico. A grande variação de níveis séricos de testosterona, considerada dentro dos limites da normalidade, poderia eventualmente justificar esta falta de distinção significativa observada. Entretanto, mesmo quando dividimos a nossa população de estudo adotando um ponto de corte considerado frequentemente na literatura (10) como referencial na distinção de homens com níveis normais ou subnormais ($TT < 300\text{ng/dL}$), a frequência de indivíduos nestes dois grupos foi similar.

A publicação recente de alguns estudos (18, 19, 20) demonstrando uma relação significativa de câncer de próstata mais indiferenciados em indivíduos com níveis subnormais de testosterona tem sido tema de debate e não completamente compreendido. Este aspecto não observado na presente série pode ser analisado comparativamente com os dados de outros estudos (21,22) que demonstraram ser esta uma relação não consistentemente estabelecida e certamente dependente das características da população estudada bem como das técnicas de mensuração de testosterona seja na sua forma livre ou total, bem como no tipo de análise efetuada e o controle ou não de potenciais fatores de confusão.

A extensão desta relação entre testosterona e câncer de próstata para o eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular foi sugerida inicialmente por Miller et al. (23) e posteriormente por Madersbacher et al. (24), no qual hipoteticamente a neoplasia, ou um produto da mesma, poderia inibir a produção de andrógenos suprimindo a liberação de hormônios hipotalâmicos-hipofisiários e, por conseguinte, a esteroidogênese testicular. Embora estudos clínicos tenham demonstrado que após a remoção do câncer de próstata ocorria a elevação do LH e FSH, e mesmo da testosterona, o mecanismo envolvido para explicar tal fenômeno permanece para ser esclarecido (23). Na análise efetuada não encontramos valores distintos dos hormônios folículo estimulante e luteinizante e mesmo da prolactina e estradiol entre aqueles que tiveram diagnóstico ou não de câncer de próstata ou mesmo de ASAP.

Talvez a mais importante contribuição deste estudo resida no fato de incluirmos nesta análise indivíduos com ASAP, uma condição frequentemente relacionada a câncer de próstata concomitante ou no seu seguimento (9).

Estes aspectos podem ser exemplificados por um estudo no qual homens com o diagnóstico de ASAP e que foram submetidos à prostatectomia radical, na sua totalidade (25 casos) o diagnóstico de câncer de próstata foi confirmado no exame anatomopatológico da peça operatória (25). Para aqueles que eventualmente acreditem que a neoplasia de próstata esteja vinculada com níveis mais elevados de testosterona talvez esta seja a melhor população para ser estudada uma vez que esta condição tem sido crescentemente relacionada como fator de risco para diagnóstico concomitante ou mesmo futuro de câncer de próstata. Na presente série, com um número modesto de casos, os níveis séricos de todos os hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular não foram distintos daqueles nos quais efetivamente um diagnóstico de câncer de próstata foi estabelecido ou mesmo no qual este diagnóstico foi afastado.

Certamente a relação entre câncer de próstata e testosterona é complexa e não completamente estabelecida. A hipótese de que quanto maior o nível sérico de testosterona maior o risco de câncer de próstata teve a sua origem na observação de que a neoplasia prostática estabelecida regride após a castração cirúrgica ou medicamentosa (4). No entanto, isto ocorre naqueles tumores avançados e pode não corresponder à realidade dos tumores de próstata em estágios iniciais e especialmente quando falamos de etiologia do câncer de próstata. A teoria da saturação no qual um nível de testosterona logo acima do valor encontrado em indivíduos castrados teria o efeito androgênico máximo possível sobre as células prostáticas tem recebido atenção crescente e poderia explicar alguns aspectos considerados controversos na relação entre testosterona e câncer de próstata e, certamente poderia justificar os resultados

negativos como os da presente série e da maioria dos estudos epidemiológicos (26).

Alem disso, o fator de maior confusão destes estudos, incluindo o nosso, que avaliam os níveis séricos de testosterona, é que eles não necessariamente podem refletir a atividade androgênica que ocorre no interior da glândula prostática. Isto porque a diidrotestosterona é o metabólito ativo da testosterona no ambiente intraprostático e esta conversão ocorre principalmente no tecido prostático e não na circulação sangüínea. Portanto pode-se estar aferindo uma medida sorológica que pode não se correlacionar com o ambiente hormonal ativo no interior da glândula prostática. Além disso, deve-se considerar o papel da variação intrapessoal e laboratorial em medidas de níveis séricos hormonais.

Outras limitações do presente estudo precisam ser consideradas. Certamente as mais relevantes foram o número de homens incluídos e a medida única e isolada dos diferentes hormônios. A dosagem única da testosterona sérica pode não representar adequadamente a exposição hormonal daquele indivíduo durante a sua vida (27). Entretanto, o estabelecimento de critérios de inclusão bem definidos, assim como a seleção dos casos baseados na indicação de biópsia de próstata habitualmente recomendada, e a natureza prospectiva do estudo certamente reduziram, de forma substancial, potenciais vieses de seleção.

Concluindo, o presente estudo não demonstrou níveis séricos distintos de testosterona total, FSH, LH, prolactina e estradiol em homens com biópsia negativa para neoplasia prostática, proliferação atípica de pequenos ácinos ou câncer de próstata.

Tabela 1: Características gerais da população em estudo

Indivíduos †	186	100
Idade (anos) ‡	64,54	6,71
IMC (kg/m ²) ‡	27,25	4,71
Doenças crônicas (presente) †	94	50,5
Raça branca †	141	75,8
Tabagista †	21	11,3
PSA total (ng/ml) e	6,17	4,64-9,25
FSH (mUI/ml) e	5,70	4,10-8,75
LH (mUI/ml) e	4,20	2,90-6,12
Estradiol (pg/ml) ‡	21,47	7,16
Prolactina (ng/ml) ‡	5,77	2,79
Testosterona total (ng/dl) ‡	413,43	142,6
Anatomopatológico: †*		
Ausência de neoplasia	123	66,1
ASAP	26	14
Câncer de próstata	37	19,9

†: N e %;

‡: média e desvio padrão;

e: mediana e percentil 25-75

* resultado antes da re-biópsia após ASAP

Tabela 2: Dados gerais da população em estudo, divididos de acordo com o resultado anatomopatológico da biópsia de próstata

	Resultado da biópsia de próstata			Valor P
	Ausência de neoplasia	ASAP	Câncer de próstata	
Indivíduos †	123 (66,1)	18 (9,7)	45 (24,2)	
Idade (anos) ‡	64,3 ± 6,6	66,2 ± 5,5	64,0 ± 7,6	0,37
Raça branca †	94 (77,7)	11 (61,1)	36 (80,0)	0,24
IMC (kg/m ²) ‡	27,2 ± 4,2	26,6 ± 6,2	27,7 ± 4,9	0,66
Doenças crônicas † (presentes)	67 (54,5)	7 (38,8)	20 (44,4)	0,30
Tabagista †	15 (12,2)	2 (11,1)	4 (8,8)	0,83
PSA total (ng/mL) e	6,05 (4,98-9,06)	5,63 (4,36-7,42)	6,63 (5,10-10,95)	0,22

†: N (%);

‡: média ± desvio padrão;

e: mediana (percentil 25-75)

Tabela 3: Valores séricos de testosterona total (TT), hormônio folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), estradiol e prolactina em homens com biópsia de próstata com ausência de neoplasia, proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e câncer de próstata.

	Resultado da biópsia de próstata			P valor
	Ausência de neoplasia (N= 123)	ASAP (N= 18)	Câncer de próstata (N= 45)	
TT (ng/mL) ‡	414,14 (387,84-440,44)	421,17 (346,95-495-38)	408,40 (369,63-447,17)	0,95
FSH (mUI/mL) e	6,00 (3,90-8,50)	5,60 (4,30-12,07)	5,20 (4,20-8,65)	0,86
LH (mUI/mL) e	4,10 (2,70-6,00)	4,65 (2,72-5,45)	4,50 (3,35-6,00)	0,58
Prolactina (ng/mL) ‡	5,62 (5,21-6,04)	6,04 (3,72-8,37)	6,07 (5,17-6,98)	0,59
Estradiol (pg/mL) ‡	21,06 (19,83-22,28)	20,79 (16,36-25,22)	22,86 (20,69-25,03)	0,32

‡: Média ± desvio padrão;

e: Mediana (percentil 25-75)

Tabela 4: Níveis séricos de PSA total e de hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisiário-testicular em homens com câncer de próstata de acordo com o escore de Gleason

	Escore de Gleason			P valor
	≤ 6	7	≥ 8	
N (%)	18 (40)	19 (42,3)	8 (17,7)	
PSA (ng/mL) e	5,78 (4,61-6,47)	7,35 (6,16-16,85)	15,32 (10,00-21,90)	0,01
TT (ng/mL) ‡	376,83 (311,59-442,07)	444,06 (365,23-522,88)	381,86 (299,48-464,23)	0,32
FSH (mUI/mL) e	5,20 (4,12-8,77)	6,20 (4,30-9,55)	6,70 (3,90-13,40)	0,87
LH (mUI/mL) e	5,20 (2,97-7,82)	4,60 (3,50-5,90)	3,90 (3,30-5,50)	0,65
Prolactina (ng/mL)‡	5,81 (4,95-7,02)	6,63 (4,47-8,79)	5,17 (3,72-6,62)	0,57
Estradiol (pg/mL) ‡	22,26 (17,44-27,07)	21,77 (18,75-24,79)	26,99 (17,64-36,34)	0,28

‡: Média ± desvio padrão;

e: Mediana (percentil 25-75)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Não houve diferença nos níveis séricos de testosterona total entre homens com diagnóstico de câncer de próstata, proliferação atípica de pequenos ácinos ou sem neoplasia prostática ($P=0,95$).
- Os valores médios dos hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, incluindo o LH, FSH, estradiol e a prolactina, não foram diferentes entre os grupos estudados.
- Dentre os homens com câncer de próstata, o nível sérico de testosterona total não foi diferente, independente do estágio histopatológico, considerando-se o escore de Gleason.
- Homens considerados hipogonádicos, com testosterona total inferior a 300 ng/mL, não apresentaram incidência de câncer de próstata diferente dos homens eugonádicos.

ANEXOS

Anexo I – Protocolo para colheita de dados

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Idade:

Telefone para contato:

Endereço:

Peso (Kg):

Altura (m):

Raça:

8. Data da biópsia:

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

Cirurgia de próstata:

Qual: _____

Comorbidades:

Qual (is):

Medicamentos: _____**DADOS PRÉ-BIÓPSIA DE PRÓSTATA**

PSA:

Toque retal:

Testosterona Total:

LH:

FSH:

Prolactina:

Estradiol:

DADOS DA BIÓPSIA DE PRÓSTATA

Ultra-sonografia:

Medidas (mm):

Volume (gr):

Anatomopatológico:

Diagnóstico:

Re-biópsia:

Diagnóstico:

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo que tem o objetivo de avaliar o nível do hormônio masculino (testosterona) no sangue dos homens que fizerem biópsia de próstata. Estamos tentando identificar se os homens com suspeita de câncer de próstata têm baixo nível de testosterona no sangue. Isto poderia ajudar na detecção precoce (mais cedo) dos homens com risco de ter câncer de próstata e poder tratá-los com alta chance de cura. O estudo envolve algumas perguntas que podem nos dar informações indiretas a respeito do nível sanguíneo de testosterona, assim como perguntas sobre alguns hábitos e medicações que esteja usando. Também serão solicitados alguns exames de sangue: hormônios e PSA (antígeno prostático específico). Todas as informações serão mantidas em sigilo, garantindo a confidencialidade devida. A decisão de participar ou não do estudo é voluntária e não lhe trará nenhum prejuízo à sua assistência médica caso opte por não participar. Durante o estudo, em qualquer momento, será garantida a possibilidade de desistir, bastando comunicar sua decisão, não precisando qualquer justificativa.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade, poderá entrar em contato com: Dr Ernani Rhoden ou Dr. Caio Schmitt - Fone 32148152.

Caso o senhor decida participar do estudo, declarando que o acima exposto lhe foi devidamente explicado e as dúvidas eventuais solucionadas, assine a linha abaixo, após colocar seu nome por extenso.

Nome do Participante:

Ass.:

Nome do Pesquisador:

Ass.:

DATA: ____ / ____ / ____