

Ocena stężenia testosteronu i jego frakcji u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego oraz u chorych z pierwotnym rozsiewem choroby

Assessment of testosterone and its fraction in patients with locally advanced prostate cancer and in patients with primary metastatic disease

Urszula Rychlik

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Streszczenie

Wstęp: Ocena stężenia testosteronu u chorych z rakiem prostaty w aspekcie rozwoju cech agresywnych budzą szereg kontrowersji, pozostają obszarem badawczym nadal nierozwiązanym a wyniki badań próbujących ocenić znaczenie krążących androgenów w raku prostaty nie są nadal jednoznaczne.

Celem podjętych badań była próba ustalenia, czy przedoperacyjny poziom krążących androgenów (testosteron i jego frakcje wolna i biodostępna), są skorelowane z agresywnością guza u chorych z miejscowo ograniczonym rakiem prostaty oraz z rozsiewem choroby. Materiał i metody: Przebadano 40 mężczyzn bezobjawowych, 98 z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego oraz 129 chorych z rozpoznaniem raka prostaty (RGK) z cechą T1 – T2, niezależnie od cechy N i M. U wszystkich badanych przed rozpoczęciem leczenia oznaczono stężenie całkowitego PSA (tPSA), wolnego PSA (fPSA), testosteronu (TEST), SHBG oraz albuminy. Dla każdego z badanych wyliczono ponadto odsetki wolnego PSA (f/tPSA), stężenia wolnego (fTEST) i biodostępnego testosteronu (bioTEST), odsetki wolnego (%fTEST) i biodostępnego (%bioTEST) testosteronu.

Wyniki: U chorych na raka gruczołu krokowego w porównaniu do grupy bezobjawowych mężczyzn i z BPH stwierdzono istotnie wyższe stężenia tPSA ($p = 0,0001$ i $p = 0,0001$) oraz istotnie niższe stężenie albuminy ($p = 0,0001$ i $p = 0,0001$) i poziomy f/tPSA ($p = 0,0001$ i $p = 0,0001$). Ponadto w grupie chorych na RGK obserwowano w porównaniu do bezobjawowych mężczyzn niższe stężenia fTEST ($p = 0,0004$) i bioTEST ($p = 0,0001$), oraz ich odsetków ($p = 0,0013$ i $p = 0,0001$) a także wyższe stężenie SHBG ($p = 0,0002$).

U chorych w stadium zaawansowania cT2c wykazano istotnie wyższe stężenia fTEST ($p = 0,0377$) i bioTEST ($p = 0,0447$) w porównaniu do chorych z cT2b.

Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach badanych parametrów w zależności od stopnia złośliwości nowotworu według Gleasona. Obecność przerzutów odległych i/lub do węzłów regionalnych wiąże się z istotnie wyższymi stężeniami tPSA ($p = 0,0001$) i SHBG ($p = 0,0039$) oraz istotnie niższymi poziomami %fTEST ($p = 0,0346$) i %bioTEST ($p = 0,0030$).

Chorzy, którzy zmarli do 5 lat wykazywali istotnie wyższe stężenia tPSA ($p = 0,0001$) i SHBG ($p = 0,0002$) oraz istotnie niższe poziomy %fTEST ($p = 0,0018$) i %bioTEST ($p = 0,0003$).

Odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu oraz stężenie bioTEST wykazywały statystycznie istotną tendencję spadkową a stężenie SHBG istotne zwiększenie wraz ze wzrostem stężenia tPSA u chorych. U chorych w grupie (cT2a + cT2b) stężenia tPSA odwrotnie korelowały z poziomem %fTEST ($r = -0,2633$). Brak było istotnych zależności pomiędzy badanymi hormonami i tPSA w grupie chorych gorzej rokujących (cT2c). Chorzy z GS < 7 wykazywali również istotną zależność stężenia tPSA z poziomami %bioTEST ($r = -0,2548$).

Wnioski: Istotnie niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego ze stężeniem tPSA wyższym od 100 ng/ml, przerzutami odległymi i/lub do węzłów regionalnych oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego (do 5 lat). Niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu wiążą się z podwyższonymi stężeniami w surowicy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

Summary

Introduction: The assessment of serum concentration testosterone in patients with localized prostate cancer in the aspect of the development of aggressive features raises a number of controversies, remains still an unresolved research area with the results of studies trying to assess the importance of circulating androgens in prostate cancer are still not clear.

The aim of the study was to determine whether preoperative levels of circulating androgens (testosterone and its free and bioavailable fractions) are correlated with tumor aggressiveness in patients with localized prostate cancer and metastatic disease.

Materials and Methods: The study involved 40 asymptomatic men, 98 men with benign prostatic hyperplasia and 129 male patients diagnosed with prostate cancer (PCa) (T1 – T2, irrespective of N and M). All patients had total PSA (tPSA), free PSA (fPSA), testosterone (TEST), SHBG and albumin levels measured before the treatment begun. For each of the subjects, the percentage of free PSA (f/tPSA), free (fTEST) and bioavailable testosterone (bioTEST) concentration, percentage of free (% fTEST) and bioavailable (% bioTEST) testosterone were calculated.

Results: In patients with prostate cancer the significantly higher tPSA levels ($p = 0.0001$ and $p = 0.0001$), significantly lower albumin concentration ($p = 0.0001$ and $p = 0.0001$), and levels f/tPSA ($p = 0.0001$ and $p = 0.0001$) were found, compared to the group of asymptomatic men and BPH. In addition, in the group of patients with PCa, the lower levels of fTEST ($p = 0.0004$) and bioTEST ($p = 0.0001$), and their percentages ($p = 0.0013$ and $p = 0.0001$), as well as higher SHBG concentration ($p = 0.0002$) were observed compared to the asymptomatic males.

Significantly higher fTEST ($p = 0.0377$) and bioTEST ($p = 0.0447$) concentration were found in patients with cT2c stage as compared to the cT2b stage.

There were no significant differences in the levels of the parameters studied depending on the grade of malignancy according to Gleason score.

The presence of distant and / or regional node metastases is associated with the significantly higher tPSA ($p = 0.0001$), and SHBG ($p = 0.0039$) concentrations and significantly lower levels of %fTEST ($p = 0.0346$) and %bioTEST ($p = 0.0030$).

Patients who died within the five years (since diagnosis) had significantly higher tPSA ($p = 0.0001$) and SHBG ($p = 0.0002$), and significantly lower levels of %fTEST ($p = 0.0018$) and %bioTEST ($p = 0.0003$).

The percentages of free and bioavailable testosterone and the bioTEST concentration showed a statistically significant downward trend and the SHBG concentration significantly increased with the increase of tPSA concentration in PCa patients.

In patients in the cT2a + cT2b group, tPSA concentrations inversely correlated with %bioTEST ($r = -0.2633$). There were no significant correlations between the studied hormones and tPSA in the group of patients with the worse prognosis (cT2c). Patients with GS < 7 presented also a significant correlation between tPSA concentration and the %bioTEST levels ($r = -0.2548$).

Conclusions: Significantly lower percentages of free and bioavailable testosterone are observed in prostate cancer patients with PSA concentration higher than 100 ng/ml, distant and/or regional node metastases and shorter overall survival.

Lower percentages of free and bioavailable testosterone are associated with the elevated serum hormone binding globulin (SHBG) levels (up to 5 years).

Słowa kluczowe: testosteron, wolny testosteron, biodostępny testosteron, rak gruczołu krokowego

Key words: testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, prostate cancer

Wstęp

Gruczoł krokowy jest narządem złożonym ze zrębu włóknisto-mięśniowego (charakteryzującego się ekspresją receptorów androgenowych) i nabłonkowej tkanki gruczołowej w której dominującą frakcję stanowią, zależne od androgenów, wydzielnicze komórki gruczołowe (warstwa luminalna). Pozostałe komórki tkanki nabłonkowej (neuroendokryne i warstwy podstawnej) pozbawione są receptorów androgenowych (AR). Obecność AR ma istotny wpływ na zależność zdolności wydzielniczej oraz apoptozę tych komórek od androgenów [1, 2].

Główną rolę, w procesach wzrostu i rozwoju prostaty, przypisuje się testosteronowi wytwarzanemu, pod wpływem stymulacji przez LH (ang. *luteinizing hormone*), w komórkach śródmięzszowych Leydinga w jądrach (ok. 95%), a zasadniczo bioaktywnej frakcji tego hormonu. Ulega on przemianie w gruczole krokowym pod wpływem izoenzymów 5-alfa-reduktazy do 5-alfa-dihydrotestosteronu (DHT) [2, 3, 4]. Wiązanie androgenów z receptorem i kolejne reakcje promują aktywację regionów promotora genów regulowanych przez androgeny regulujących jego transkrypcję. Prawidłowa ekspresja tego wiązania jest konieczna do utrzymania równowagi między sygnałami proliferacji i apoptozy, regeneracją tkanek i wytwarzaniem specyficznych białek, takich jak PSA [5]. Natomiast inhibitory 5-alfa-reduktazy indukują apoptozę

w komórkach nabłonka gruczołu krokowego poprzez obniżenie poziomu dihydrotestosteronu [2, 4, 6].

Większość testosteronu wiąże się z białkami osocza, szczególnie z albuminą i SHBG. Około 44% testosteronu wiąże się z wysokim powinowactwem do SHBG, a zatem nie jest dostępne do wiązania z receptorem androgenowym, stanowi rezerwę ustrojową. Ok. 50% wiąże się z albuminą o niskim powinowactwie, co oznacza, że w pewnych okolicznościach testosteron w surowicy może łatwo przejść do postaci wolnej. Tylko od 1% do 2% testosteronu w surowicy jest w postaci wolnej i stanowi biologicznie aktywną izoformę. Suma frakcji testosteronu związanego odwracalnie z albuminą i wolnym testosteronem jest frakcją biodostępnego testosteronu [7, 8]. Frakcje hormonów wolnego i związanych z białkami pozostają w równowadze. Po przedostaniu się testosteronu do wnętrza komórki natychmiast odpowiednia część frakcji związanej z białkami dysocjuje, zachowując równowagę [9, 10].

Gruczoł krokowy podlega również kontroli estrogenowej. Uważa się, że estrogen wytwarzany jest przez komórki Sertoliego przez przekształcenie testosteronu w estradiol. Znacznie większe ilości estrogenów, ok. 80%, wytwarzanych jest na drodze aromatyzacji androgenów nadnerczowych (testosteronu i androstendiolu) w innych tkankach organizmu, zwłaszcza w wątrobie. W obrębie gruczołu krokowego tylko komórki zrębu cechują się ekspresją receptorów

estrogenowych. Dane kliniczne i eksperymentalne wskazują na synergiczne działanie androgenów i estrogenów na wzrost gruczołu krokowego. Przyjmuje się, że zaburzenie równowagi na korzyść estrogenów może indukować zmiany we wzajemnych interakcjach pomiędzy podścieliskiem i nabłonkiem prowadząc do rozwoju procesów patologicznych, zwłaszcza łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH; ang. *benign prostatic hyperplasia*). Fizjologiczne u mężczyzn z wiekiem spada stężenie testosteronu, natomiast stężenie estrogenów nie ulega istotnym zmianom [1, 3, 4].

W rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) istotne znaczenie mają zaburzenia równowagi między proliferacją i apoptozą komórek prostaty, prowadzące do stałego wzrostu komórek zrębu i nabłonka [11]. Tkanka gruczołowa w łagodnym rozroście gruczołu krokowego nie podlega apoptozie w przypadku zablokowania testosteronu. Odmienne zachowują się komórki raka gruczołu krokowego oraz komórki w prawidłowym gruczole krokowym [12]. Przypuszcza się, iż zjawisko apoptozy podlega innej regulacji w komórkach gruczołu krokowego u chorych z łagodnym rozrostem niż w komórkach raka gruczołu krokowego. U mężczyzn rak gruczołu krokowego (RGK) jest jednym z najczęściej wykrywanym nowotworem. W Polsce, według danych KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) z 2016 roku zajmuje pierwsze miejsce pod względem zachorowalności i stanowi drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn. Od szeregu lat w Polsce, podobnie jak w krajach Europy i Ameryki Płn. obserwuje się tendencję do wzrostu liczby nowo rejestrowanych zachorowań na ten nowotwór, ale wskaźnik umieralności z powodu RGK utrzymuje się od 10 lat na tym samym poziomie. Wzrost liczby zachorowań wiązany jest m.in. z wydłużeniem średniego czasu życia; rak gruczołu krokowego jest głównie chorobą mężczyzn w zaawansowanym wieku, częstość zachorowań wyraźnie wzrasta u mężczyzn po 50 roku życia, a obecność nowotworu stwierdza się u blisko 80% mężczyzn po 65 roku życia [13, 14]. Wśród najważniejszych czynników ryzyka rozwoju RGK wymienia się: podeszły wiek, pochodzenie etniczne (mężczyźni rasy czarnej), czynniki dziedziczne. Badania prowadzone w grupach emigrantów wskazują, że istotną rolę w częstości zachorowań mogą również odgrywać uwarunkowania socjalne, dieta, styl życia [15].

Nowotwór występuje początkowo w postaci twardego guzka, zazwyczaj zlokalizowanego w części obwodowej gruczołu. Może rozwijać się miejscowo naciekając otaczające tkanki, względnie może szerzyć się do węzłów chłonnych (miednicy mniejszej, okołoaortalnych, nadobojczykowych) lub drogą krwi dając przerzuty – głównie o charakterze osteoblastycznym – do kręgosłupa, miednicy, kości udowych, żeber [16].

Obecnie podstawowa diagnostyka raka prostaty obejmuje badania podmiotowe oraz przedmiotowe: badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę *per rectum* (DRE, ang. *digital rectal examination*), ocenę stężenia PSA w surowicy krwi, ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, ang. *trans rectal ultra sound*) oraz biopsję gruboigłową prostaty (BGI).

Uważa się, że PSA, testosteron oraz inne hormony androgenowe odgrywają kluczową rolę w całej naturalnej historii raka prostaty. RGK jest nowotworem wykazującym jednocześnie zależność od

hormonów i aktywność biologiczną. Od szeregu lat, na podstawie badania w którym uzyskano zahamowanie wzrostu raka prostaty poprzez blokadę hormonalną [17], uważa się że testosteron może wpływać na wydzielanie PSA przez komórki prostaty. Ponadto wykazano, że stężenie PSA zmniejsza się w wyniku chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji w przerzutowym raku prostaty [18, 19, 20]. Badania te potwierdzają bezpośredni związek między poziomem testosteronu w surowicy a poziomem PSA, gdy testosteron jest obniżony do poziomu kastracyjnego. Wykazano także znaczny wzrost średnich stężeń PSA w surowicy u mężczyzn z hipogonadyzmem leczonych zastępczą terapią testosteronem [21].

Równocześnie wyniki badań doświadczalnych jak i obserwacje kliniczne wskazują, że wytwarzanie PSA może mieć miejsce również przy braku androgenów [22, 23]. Stężenie PSA w osoczu pozostaje w relacji do dwóch niezależnych zjawisk tj. liczby komórek zdolnych do produkcji antygenu i nasilenia syntezy w pojedynczej komórce, w których regulacji uczestniczą androgeny.

Podjęte badania miały na celu próbę oceny zmian stężenia PSA, testosteronu oraz jego frakcji w konfrontacji z podstawowymi wykładnikami stanu klinicznego chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego oraz z rozsiewem choroby przed zastosowaniem leczenia.

Podjęte badania dotyczą chorych kwalifikowanych do samodzielnej radioterapii lub w skojarzeniu z kastracją farmakologiczną, względnie do leczenia hormonalnego.

Materiał i metody

Badania stężenia PSA, frakcji wolnej PSA, stężenia testosteronu całkowitego, globuliny swoiście wiążącej hormony płciowe (SHBG; ang. *serum hormone binding globulin*), a także białka całkowitego oraz frakcji elektroforetycznych białek surowicy krwi, przed leczeniem, przeprowadzono u 129 chorych na raka prostaty z pierwotnym guzem ograniczonym do gruczołu krokowego (cT1 – cT2) bez względu na cechę N i M, w wieku od 49 do 81 lat (mediana 67 lat), diagnozowanych i leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Dane kliniczne uzyskano w oparciu o szpitalną dokumentację medyczną.

U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne było potwierdzone badaniem mikroskopowym materiału pobranego za pomocą biopsji rdzeniowej (BGI) lub materiału uzyskanego w trakcie zabiegu operacyjnego (elektroresekcja transuretalna – TURP lub adenomektomia). Ten sam panel badań biochemicznych wykonano w grupach kontrolnych: z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (N = 98) i u mężczyzn bezobjawowych (N = 40).

Krew do badań pobierano w warunkach standardowych od badanych na czczo, pomiędzy godziną 8.00 – 9.00 rano. Po retrakcji skrzepu w czasie 30 – 45 min. w temperaturze pokojowej, krew wirowano przy 1500 x g przez 15 min. celem uzyskania surowicy. Próbkę surowic po rozdowodzeniu do dedykowanych probówek do mrożenia materiału biologicznego, z przeznaczeniem dla wykonania badań PSA, jego frakcji wolnej oraz testosteronu, przechowywano zamrożone w temp. –25°C lub –70°C. Oznaczenia stężenia SHBG, białka całkowitego i jego frakcji były wykonywane w dniu pobrania materiału do badań.

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego została określona w oparciu o klasyfikację TNM American Joint Committee on Cancer. Według klasyfikacji cecha T1 obejmuje guzy klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalne w badaniu *per rectum* lub niewidoczne w badaniach obrazowych), T2 to guzy ograniczone do gruczołu krokowego, przy czym: T2a – guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego; T2b – guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata; T2c – guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego. N1 oznacza obecność przerzutu do węzłów regionalnych, M1 – obecność przerzutów odległych. Stopień złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego oparto o skalę Gleasona (GS). W badanej pracy punktacja 2 – 4 odpowiada rakom o wysokim stopniu zróżnicowania, 5 – 7 rakom pośredniozróżnicowanym, a 8 – 10 niskozróżnicowanym. O ile w przypadku punktacji GS 2 – 4 prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu wynosi ok. 20%, to przy maksymalnej liczbie punktów (GS 8 – 10) wzrasta do 75%. U chorych z guzem klinicznie ograniczonym do narządu (stopień T1 – T2), wysoki wynik w skali Gleasona, wskazuje na naciekanie torebki gruczołu, pęcherzyków nasiennych lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych [24]. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych u chorych z guzami, których zróżnicowanie oceniono w skali Gleasona na 5, 6 i 8 punktów, wynosi, odpowiednio: 2%, 13% i 23% [25, 26]. Chorzy ze stopniem GS 2-6 należą do grupy dobrze rokującej.

Powszechnie akceptowanym sposobem oceny ryzyka nawrotu raka prostaty po leczeniu jest klasyfikacja według D'Amico. System oparty jest na parametrach diagnozujących obecność raka, czyli: stężenie PSA, ocena *per rectum* oraz wynik histologiczny biopsji prostaty. Podstawę do zaszeregowania chorego do odpowiedniej grupy ryzyka stanowią: klinicznie określany stopień zaawansowania (ustalony w oparciu o DRE i TRUS), stężenie tPSA (< 10; 10 – 20; > 20) w ng/ml i stopień złośliwości w skali Gleasona. Badanych chorych podzielono według proponowanego stężenia tPSA, z tym że grupę ze stężeniem tPSA > 20 ng/ml dodatkowo podzielono na 2 grupy: 20 – 100 ng/ml i > 100 ng/ml.

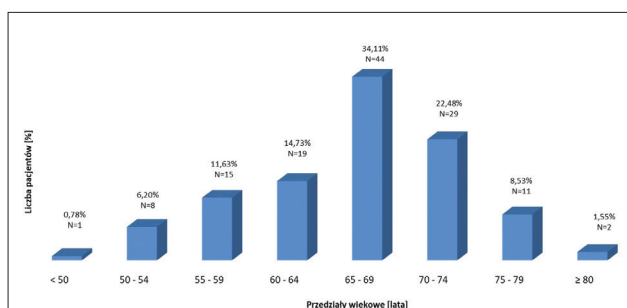
Do leczenia chorzy zostali zakwalifikowani wg 3 różnych schematów terapeutycznych, w zależności od wieku, stanu klinicznego oraz własnej decyzji: samodzielny napromienianie lub hormonoterapią lub wg leczenia skojarzonego (napromienianiem i następową hormonoterapią). Hormonoterapia obejmowała jednoczesne leczenie antyandrogenami oraz analogami LH-RH. Czas trwania obserwacji chorych wynosił średnio 97 miesięcy (zakres: 9 – 120 mies., mediana: 120 mies.). W okresie pięcioletniej obserwacji do zgonu doszło u 25 (19,38%) pacjentów, a w okresie dziesięcioletniej obserwacji u 56 (43,41%) pacjentów.

Informacje dotyczące danych klinicznych chorych zebrano w tabeli I. W analizowanej grupie chorych najliczniejsi byli mężczyźni w przedziale wieku 65 – 69 lat (ryc. 1).

Stężenie całkowitego PSA i jego frakcji wolnej oznaczano metodą immunoenzymatyczną z użyciem technologii MEIA (ang. *Microparticle Enzyme Immunoassay*), korzystając z zestawów odczynnikowych i systemu pomiarowego AxSYM firmy Abbott Diagnostics. Stężenie testosteronu i SHBG oznaczano metodą im-

Tabela I. Charakterystyka 129 chorych na raka gruczołu krokowego.

Parametry	Liczba chorych	Odsetek chorych
Wiek (lata):		
Zakres	49 – 81	
Średnia	66	
Mediana	67	
Stopień zaawansowania klinicznego (TNM UICC):		
T1a	1	0,78
T1b	16	12,40
T2a	39	30,23
T2b	58	44,96
T2c	15	11,63
N0	121	93,80
N1	4	3,10
N2	0	0,00
N3	0	0,00
NX	4	3,10
M0	116	9,92
M1a	0	0,00
M1b	12	9,30
M1c	1	0,78
Stopień histologicznej złośliwości według skali Gleasona		
2 – 4	61	47,29
5 – 6	51	39,53
7 – 10	17	13,18
Skala sprawności według Karnofsky'ego:		
50	1	0,78
60	4	3,10
70	18	13,95
80	26	20,16
90	41	31,78
100	39	30,23
Zastosowane leczenie:		
Radioterapia	24	18,61
Leczenie skojarzone (napromienianie + hormonoterapia)	87	67,44
Hormonoterapia	18	13,95
Liczba chorych z stężeniem tPSA		
≤ 10,0 ng/ml	34	26,35
10,1 – 20,0 ng/ml	36	27,91
20,1 – 100 ng/ml	46	35,66
> 100 ng/ml	13	10,08



Rycina 1. Rozkład wieku pacjentów w momencie rozpoznania choroby (N=129).

munochemiluminescencyjną ECLIA przy użyciu zestawów odczynnikowych i systemu pomiarowego ELECSYS firmy Roche. Stężenie albuminy wyliczono na podstawie pomiarów densytmetrycznych elektroforegramów białek surowicy krwi oraz stężenia białka całkowitego, oznaczanego metodą kolorymetryczną.

Dla każdego z badanych na podstawie wyników stężenia całkowitego testosteronu, SHBG i albuminy w surowicy krwi wyliczono, korzystając z kalkulatora T. Fiers'a i JM Kaufman'a, w oparciu o równanie wynikające z prawa działania mas, stężenia oraz zawartość odsetkową frakcji wolnego i biodostępnego testosteronu (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

Przy opisie zmiennych ilościowych podano średnią arytmetyczną, medianę oraz zakres. Dla zmiennych jakościowych stosowano liczebności oraz liczebności odsetkowe.

Porównania międzygrupowe w przypadku zmiennych

jakościowych przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona (przy niskich liczebnościach stosowano dokładny test Fishera). Przed przeprowadzeniem porównań międzygrupowych dla zmiennych ilościowych sprawdzono normalność rozkładu przy pomocy testu Shapiro-Wilka. W związku z niespełnieniem założenia o normalności rozkładu badanych zmiennych w porównywanych grupach do oceny statystycznej istotności różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. W przypadku porównań dla więcej niż dwóch grup użyto test Kruskala-Wallis'a oraz odpowiednie testy typu post-hoc.

Za wyniki istotne statystycznie przyjmowano te, w przypadku których poziom p był niższy od standardowego poziomu istotności $\alpha=0,05$. W przypadku wartości p pomiędzy 0,05 a 1,0 mówiono o tendencjach do istotności.

W obliczeniach statystycznych korzystano z programu Statistica 12 PL.

Wyniki

Oceniono różnice w stężeniu tPSA, frakcji wolnej PSA wyliczonej jako procentowy odsetek całkowitego PSA (f/tPSA), stężenia testosteronu i jego frakcji wolnej (fTEST) oraz biodostępnego (bioTEST), odsetkach wolnego testosteronu (%fTEST), odsetków biodostępnego testosteronu (%bioTEST), albuminy i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w grupie chorych na raka gruczołu krokowego (RGK) oraz w dwóch grupach odniesienia, grupie chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) oraz w grupie mężczyzn bezobjawowych (Z) (tab. II).

Chorzy z rakiem gruczołu krokowego cechowali się istotnie wyższymi stężeniami tPSA oraz istotnie niższymi poziomami f/tPSA i stężeniem albuminy, zarówno w stosunku do mężczyzn bezob-

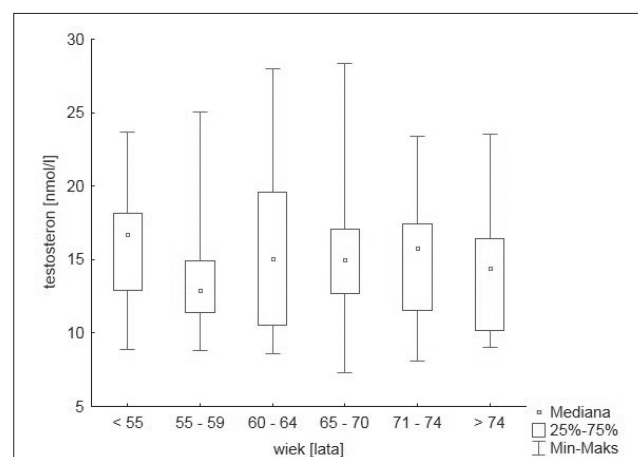
Tabela II. Poziom badanych parametrów u chorych na raka prostaty (RGK) oraz w grupie z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) i w grupie mężczyzn bezobjawowych (Z).

Parameter		RGK N=129	BPH N=98	Z N=40	RGK vs. BPH p =	RGK vs. Z p =
Wiek	Mediana	67	66	53		
	[lata]	Zakres 49 – 81	36 – 81	40 – 80	> 0,1	0,0001
tPSA	Mediana	15,86	4,62	0,63		
	[ng/ml]	Zakres 2,59 – 1909,2	0,29 – 27,16	0,16 – 3,50	0,0001	0,0001
f/tPSA	Mediana	9,3	22,6	23,0		
	[%]	Zakres 3,4 – 23,7	7,1 – 65,9	9,5 – 56,5	0,0001	0,0001
TESTOSTERON	Mediana	14,93	15,08	15,42		
	[nmol/l]	Zakres 7,32 – 28,32	6,35 – 26,60	8,34 – 27,43	> 0,1	> 0,1
fTEST	Mediana	0,272	0,264	0,331		
	[nmol/l]	Zakres 0,127 – 0,720	0,113 – 0,482	0,174 – 0,610	> 0,1	0,0004
fTEST	Mediana	1,98	1,79	2,26		
	[%]	Zakres 1,06 – 3,27	1,07 – 2,85	1,47 – 2,98	> 0,1	0,0013
bioTEST	Mediana	6,20	6,49	8,61		
	[nmol/ml]	Zakres 2,44 – 15,00	2,51 – 12,40	4,36 – 14,70	> 0,1	0,0001
bioTEST	Mediana	45,3	42,7	56,3		
	[%]	Zakres 21,4 – 70,1	22,3 – 72,1	38,7 – 77,6	> 0,1	0,0001
ALBUMINA	Mediana	41,6	44,1	45,3		
	[g/l]	Zakres 29,7 – 51,1	38,1 – 55,3	39,9 – 49,9	0,0001	0,0001
SHBG	Mediana	35,8	42,4	27,1		
	[nmol/l]	Zakres 13,6 – 92,1	12,1 – 85,2	10,1 – 56,3	> 0,1	0,0002

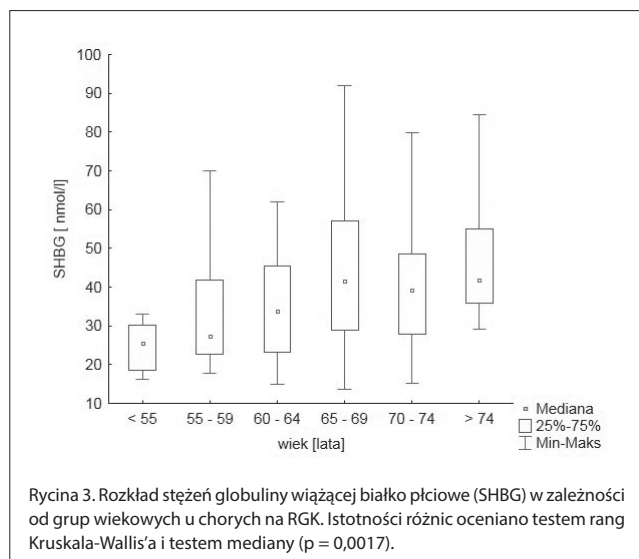
jawowych jak i z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (przy przyjęciu domyślnego poziomu istotności $\alpha = 0,05$).

U bezobjawowych mężczyzn ponadto obserwuje się istotnie niższe stężenia SHBG oraz istotnie wyższe stężenia frakcji wolnej i biodostępnego testosteronu, oraz odsetków wolnego i biodostępnego testosteronu w porównaniu do chorych z rakiem gruczołu krokowego, natomiast takich różnic nie obserwuje się pomiędzy grupami z rakiem i łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W badanych grupach odniesienia nie obserwowano istotnych różnic w stężeniach testosteronu w porównaniu do chorych na raka gruczołu krokowego. Przeprowadzono dodatkowo analizę zależności stężeń testosteronu i SHBG od wieku w grupie chorych z rakiem prostaty. O ile nie stwierdzono zasadniczych różnic w stężeniach testosteronu w zależności od wieku (ryc. 2), o tyle analiza



Rycina 2. Rozkład stężeń testosteronu w zależności od grup wiekowych u chorych na RGK. Istotności różnic oceniano testem rang Kruskala-Wallis'a i testem mediany (p = NS).



testem Kruskala-Wallis'a wykazała istotny wzrost stężenia SHBG wraz z wiekiem ($p = 0,0017$) (ryc. 3). Analizując wykres rozkładu stężeń SHBG (ryc. 3) stwierdzono jednak brak istotnych różnic w stężeniach tego parametru w przedziałach wiekowych od 60 do 81 roku życia ($p = NS$), (mediana 39,1; zakres: 13,5 – 92,1).

U chorych z rakiem gruczołu krokowego nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w analizowanych parametrach biochemicznych pomiędzy cT1 i cT2a oraz cT2a i cT2b stadiami zaawansowania klinicznego. Istotne różnice obserwowano w stężeniu wolnego i biodostępnego testosteronu u chorych pomiędzy stadium zaawansowania klinicznego cT2b (guz ograniczony do jednego płata) i cT2c (guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego) (tab. III). Nie wykazano jednak statystycznie istotnych różnic oceniając zmiany stężeń tych dwóch paramet-

trów w zależności od wszystkich stopni zaawansowania testem Kruskala-Wallis'a.

Pacjentów podzielono na 3 grupy według skali Gleasona (GS): GS 2 – 4 (niski stopień złośliwości), GS 5 – 6 (umiarkowany stopień złośliwości), GS 7 – 10 (wysoki stopień złośliwości). Pomiedzy grupami chorych ze stopniem złośliwości raka w skali Gleasona 2 – 4 i 5 – 6 oraz 5 – 6 i 7 – 10 nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic w poziomach badanych parametrów. Po połączeniu w jedną grupę chorych z niskim i umiarkowanym stopniem złośliwości (GS < 7) stwierdzono tylko istotnie niższe stężenie tPSA ($p = 0,0382$) w porównaniu do grupy chorych z wysokim stopniem złośliwości (GS ≥ 7) (tabela IV).

Analizując wartości badanych parametrów biochemicznych wykazano statystycznie istotne różnice w stężeniach PSA, odsetkach wolnego i biodostępnego testosteronu, albuminy i SHBG pomiędzy grupami chorych wyodrębnionych ze względu na obecność (M1 i/lub N1) lub brak (M0N0) odległych przerzutów i do węzłów regionalnych.

U chorych ze stwierdzonymi przerzutami (kategoria M1 i/lub N1) obserwuje się istotnie wyższe stężenia tPSA i SHBG oraz niższe poziomy odsetków wolnego i biodostępnego testosteronu i albuminy przy braku różnic w stężeniu całkowitego testosteronu w stosunku do chorych bez stwierdzonych przerzutów (tab. V, ryc. 4 – 5).

W znacznej mierze ocena braku lub obecności odległych przerzutów wiąże się z czasem całkowitego przeżycia chorych. W okresie obserwacji 60 miesięcy do zgonu z powodu raka gruczołu krokowego doszło u 25 chorych a w okresie 10 lat u 56 chorych. Udział przeżyć 5 – letnich w całej grupie wynosił 81%, a 10 – letnich 57%. U chorych którzy zmarli do 5 lat od momentu rozpoczęcia leczenia obserwowano znacząco wyższe stężenia tPSA ($p = 0,0001$) i SHBG ($p = 0,0002$) oraz znacząco niższe poziomy odsetków wolnego

testosteronu ($p = 0,0018$) i odsetków biodostępnego testosteronu ($p = 0,0003$) oraz stężenia albuminy ($p = 0,0039$), w porównaniu do pozostałych chorych (tab. V). Wykazano istotne różnice w stężeniach PSA ($p = 0,0007$) i albuminy ($p = 0,0151$) pomiędzy chorymi u których obserwowano przeżycie całkowite powyżej 120 miesięcy i chorymi którzy zmarli do 10 lat. Nieistotne różnice wystąpiły w zakresie pozostałych parametrów (tabela VI).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w badanych parametrach pomiędzy chorymi ze stężeniami tPSA < 10 i 10 –

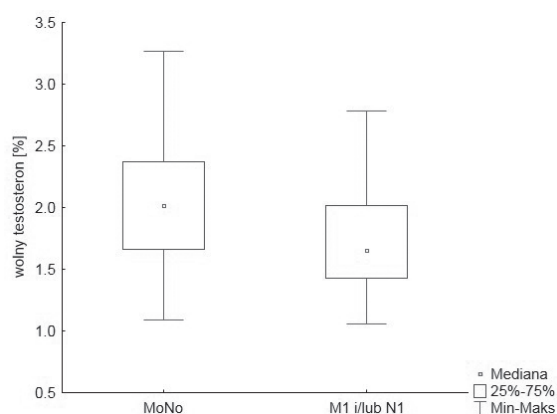
Tabela III. Poziom badanych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego (cT) u chorych na raka gruczołu krokowego.

Parameter		cT1b+c N=17	cT2a N=39	cT2b N=58	cT2c N=15	1 vs. 2a p =	2a vs. 2b p =	2b vs. 2c p =
tPSA [ng/ml]	Mediana	13,02	14,07	19,39	23,47			
	Zakres	4,62 – 104,1	4,26 – 218,5	3,07 – 1909,2	2,59 – 1147,8	> 0,1	> 0,1	> 0,1
f/tPSA [%]	Mediana	9,2	9,0	9,7	9,9			
	Zakres	3,96 – 21,4	4,42 – 20,23	3,38 – 23,7	4,47 – 18,67	> 0,1	> 0,1	> 0,1
TESTOSTERON [nmol/l]	Mediana	14,88	14,91	14,64	16,44			
	Zakres	8,89 – 22,74	8,57 – 28,32	7,32 – 25,03	9,04 – 28,0	> 0,1	> 0,1	> 0,1
fTEST [nmol/l]	Mediana	0,265	0,281	0,260	0,305			
	Zakres	0,148 – 0,720	0,169 – 0,490	0,127 – 0,644	0,153 – 0,637	> 0,1	> 0,1	0,0377
fTEST [%]	Mediana	1,83	2,02	2,02	2,14			
	Zakres	1,16 – 2,78	1,09 – 3,27	1,11 – 2,86	1,06 – 2,65	> 0,1	> 0,1	> 0,1
bioTEST [nmol/ml]	Mediana	5,95	6,369	5,88	7,44			
	Zakres	3,07 – 14,90	4,12 – 11,1	2,44 – 15,0	3,26 – 13,9	> 0,1	> 0,1	0,0447
bioTEST [%]	Mediana	41,0	47,4	44,4	49,0			
	Zakres	25,0 – 64,5	23,6 – 70,1	21,4 – 69,0	22,6 – 65,6	> 0,1	> 0,1	> 0,1
ALBUMINA [g/l]	Mediana	42,8	42,1	41,2	41,2			
	Zakres	32,6 – 48,1	34,3 – 51,3	29,7 – 49,2	35,3 – 47,3	> 0,1	> 0,1	> 0,1
SHBG [nmol/l]	Mediana	41,8	33,6	36,4	35,85			
	Zakres	16,8 – 86,5	13,6 – 92,1	15,0 – 84,3	17,8 – 84,5	> 0,1	> 0,1	> 0,1

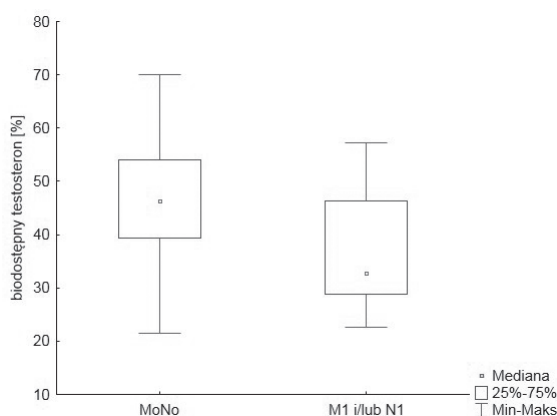
Tabela IV. Poziom badanych parametrów w zależności od stopnia złośliwości nowotworu (GS) u chorych na raka gruczołu krokowego.

Parameter		GS 2-4 N=61	GS 5-6 N=51	GS ≥ 7 N=17	GS 2-4 vs. GS. 5-6 p =	GS 5-6 vs. GS 7-10 p =	GS < 7 vs. GS ≥ 7 p =
tPSA [ng/ml]	Mediana	12,93	21,03	44,42	> 0,1	> 0,1	0,0382
	Zakres	3,07 – 1147,8	2,59 – 1909,2	5,16 – 355,5			
f/tPSA [%]	Mediana	9,9	9,3	9,2	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	3,4 – 20,2	4,0 – 21,4	4,0 – 23,7			
TESTOSTERON [nmol/l]	Mediana	14,46	14,91	15,69	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	8,60 – 28,00	7,32 – 28,32	8,10 – 25,03			
fTEST [nmol/l]	Mediana	0,265	0,276	0,276	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	0,148 – 0,627	0,127 – 0,720	0,181 – 0,644			
fTEST [%]	Mediana	2,02	1,96	2,04	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	1,06 – 2,86	1,09 – 3,27	1,22 – 2,63			
bioTEST [nmol/ml]	Mediana	5,95	6,37	6,46	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	2,44 – 13,9	2,94 – 14,9	4,12 – 15,0			
bioTEST [%]	Mediana	45,5	44,7	46,4	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	21,4 – 66,1	23,6 – 70,1	28,5 – 67,0			
ALBUMINA [g/l]	Mediana	41,4	41,7	41,6	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	29,7 – 48,3	32,6 – 51,1	36,6 – 48,1			
SHBG [nmol/l]	Mediana	35,8	37,4	35,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	16,3 – 84,5	13,6 – 92,1	15,3 – 66,6			

20 ng/ml oraz pomiędzy chorymi ze stężeniami tPSA 10 – 20 i 20,1 – 100 ng/ml (tab. VII). Chorzy ze stężeniami tPSA wyższymi niż 100 ng/ml mieli znacząco niższe stężenia wolnego i biodostępnego testosteronu, niższe poziomy odsetków wolnego i biodostępnego testosteronu przy tendencji do wyższych stężeń testosteronu i znacząco wyższych stężeń SHBG, w porównaniu do grupy pacjentów ze stężeniami tPSA pomiędzy 20,1 a 100 ng/ml (tab. VII). Odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu oraz stężenie wolnego testo-



Rycina 4. Rozkład odsetków wolnego testosteronu w zależności od braku (MoNo) oraz obecnych przerzutów odległych (M1) i/lub do węzłów regionalnych (N1) u chorych na RGK. Istotności różnic oceniano testem Manna-Whitneya i testem mediana (p = 0,0346).



Rycina 5. Rozkład odsetków biodostępnego testosteronu w zależności od braku (MoNo) oraz obecnych przerzutów odległych (M1) i/lub do węzłów regionalnych (N1) u chorych na RGK. Istotności różnic oceniano testem Manna-Whitneya i testem mediana (p = 0,0030).

Tabela V. Poziom badanych parametrów u chorych na raka gruczołu krokowego w zależności od obecnych /braku obecnych przerzutów według kategorii MN.

Parameter		MONO N=115	M1 i/lub N1 N=14	p =
tPSA [ng/ml]	Mediana	14,07	136,85	0,0001
	Zakres	2,59 – 218,5	49,78 – 1909,2	
f/tPSA [%]	Mediana	9,2	8,8	> 0,1
	Zakres	3,4 – 23,7	5,7 – 21,4	
TESTOSTERON [nmol/l]	Mediana	14,88	15,49	> 0,1
	Zakres	7,32 – 28,32	10,09 – 23,51	
fTEST [nmol/l]	Mediana	0,275	0,262	> 0,1
	Zakres	0,127 – 0,644	0,153 – 0,720	
fTEST [%]	Mediana	2,02	1,655	0,0346
	Zakres	1,09 – 3,27	1,06 – 2,78	
bioTEST [nmol/ml]	Mediana	6,30	5,35	> 0,1
	Zakres	2,44 – 15,0	3,07 – 14,90	
bioTEST [%]	Mediana	46,4	32,7	0,0030
	Zakres	21,4 – 70,1	22,6 – 57,3	
ALBUMINA [g/l]	Mediana	42,0	37,75	0,0022
	Zakres	29,7 – 51,1	32,6 – 45,1	
SHBG [nmol/l]	Mediana	35,7	53,1	0,0039
	Zakres	13,6 – 92,6	24,7 – 86,5	

steronu wykazywały statystycznie istotną tendencję spadkową a stężenie SHBG istotne zwiększenie wraz ze wzrostem stężenia tPSA u chorych (ryc. 6 – 9).

Próby oceny zależności pomiędzy podstawowymi danymi klinicznymi, zmianami poziomu tPSA, zwłaszcza ze względu na znaczne rozpiętości stężeń markera jak i wybranymi hormonami w diagnostyce raka gruczołu krokowego napotykają na szereg trudności, z tego względu konieczne jest stosowanie zależności liniowych opartych na logarytmach stężeń tPSA. U chorych z rakiem gruczołu krokowego tylko odsetkowa zawartość biodostępnego te-

Tabela VI. Poziom badanych parametrów u chorych na raka gruczołu krokowego w zależności od czasu całkowitego przeżycia (CP).

Parameter		CP > 5 lat N = 104	CP ≤ 5 lat N = 25	p =	CP > 10 lat N = 73	CP ≤ 10 lat N = 56	p =
tPSA [ng/ml]	Mediana	14,00	85,32	0,0001	13,02	41,21	0,0007
	Zakres	2,59 – 694,2	9,11 – 1909,2		2,59 – 218,0	4,26 – 1909,2	
f/tPSA [%]	Mediana	9,2	9,7	> 0,1	9,2	9,6	> 0,1
	Zakres	3,4 – 23,7	4,0 – 21,4		3,4 – 19,6	4,0 – 23,7	
TESTOSTERON [nmol/l]	Mediana	14,59	16,44	> 0,1	14,67	15,06	> 0,1
	Zakres	7,32 – 28,00	8,57 – 28,32		8,60 – 28,00	7,32 – 28,32	
fTEST [nmol/l]	Mediana	0,275	0,262	> 0,1	0,278	0,262	> 0,1
	Zakres	0,127 – 0,644	0,148 – 0,720		0,148 – 0,644	0,127 – 0,720	
fTEST [%]	Mediana	2,04	1,65	0,0018	2,03	1,93	> 0,1
	Zakres	1,11 – 3,27	1,06 – 2,78		1,22 – 2,86	1,06 – 3,27	
bioTEST [nmol/ml]	Mediana	6,29	5,83	> 0,1	6,43	5,91	> 0,1
	Zakres	2,94 – 15,0	2,44 – 14,9		3,52 – 15,0	2,44 – 14,9	
bioTEST [%]	Mediana	46,7	34,9	0,0003	46,4	44,6	> 0,1
	Zakres	25,0 – 70,1	21,4 – 62,4		29,1 – 67,4	21,4 – 70,1	
ALBUMINA [g/l]	Mediana	42,2	40,3	0,0039	42,4	40,9	0,0151
	Zakres	35,0 – 51,1	29,7 – 47,7		35,8 – 51,1	29,7 – 49,2	
SHBG [nmol/l]	Mediana	33,8	51,24	0,0002	35,1	38,8	> 0,1
	Zakres	13,6 – 84,3	18,23 – 92,1		15,7 – 72,2	13,6 – 92,1	

Tabela VII. Poziom badanych parametrów w wydzielonych przedziałach stężeń PSA u chorych na raka gruczołu krokowego.

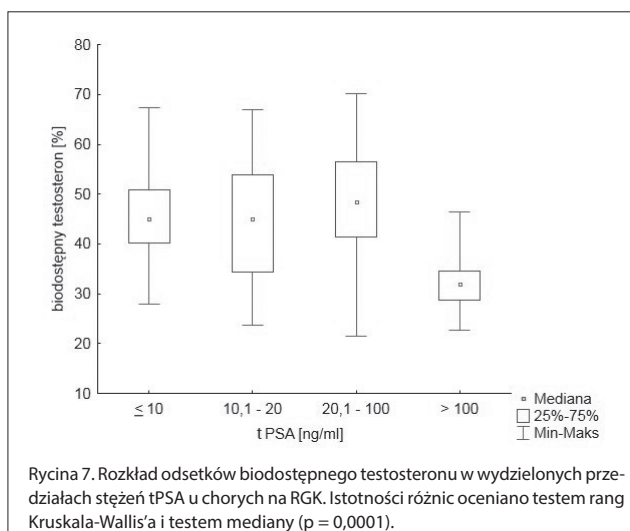
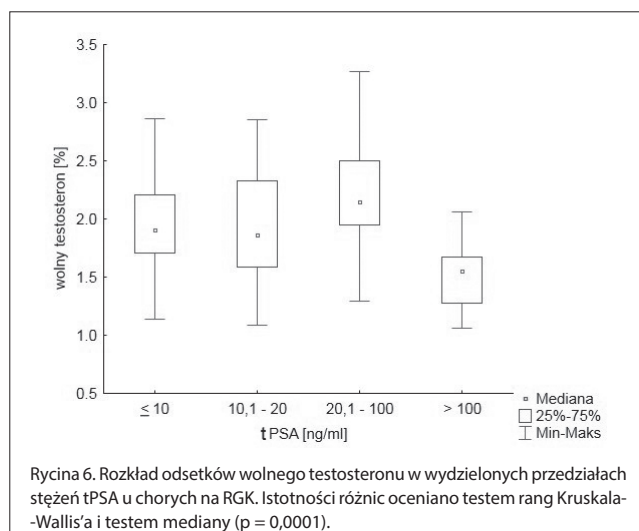
tPSA [ng/ml]		< 10 (I) N=34	10 – 20 (II) N=36	20,1 – 100 (III) N=46	> 100 (IV) N=13	I vs. II p =	II vs. III p =	III vs. IV p =
f/tPSA [%]	Mediana	10,5	9,7	8,7	9,0	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	4,4 – 20,2	3,4 – 23,7	4,0 – 21,4	5,7 – 16,7			
TESTOSTERON [nmol/l]	Mediana	14,98	14,88	13,04	15,69	> 0,1	> 0,1	0,0656
	Zakres	8,86 – 28,0	7,32 – 28,32	8,57 – 25,03	11,28 – 23,51			
fTEST [nmol/l]	Mediana	0,272	0,293	0,277	0,242	> 0,1	> 0,1	0,0290
	Zakres	0,171 – 0,621	0,127 – 0,627	0,148 – 0,720	0,153 – 0,296			
fTEST [%]	Mediana	1,90	1,86	2,15	1,55	> 0,1	> 0,1	0,0001
	Zakres	1,14 – 2,86	1,09 – 2,85	1,29 – 3,27	1,06 – 2,06			
bioTEST [nmol/ml]	Mediana	6,35	6,75	6,33	5,10	> 0,1	> 0,1	0,0056
	Zakres	4,22 – 13,90	2,94 – 13,9	2,44 – 15,00	3,26 – 6,46			
bioTEST [%]	Mediana	45,0	45,0	48,3	31,9	> 0,1	> 0,1	0,0001
	Zakres	27,9 – 67,4	23,6 – 67,0	21,4 – 70,1	22,6 – 46,4			
ALBUMINA [g/l]	Mediana	42,7	42,4	40,5	38,9	> 0,1	> 0,1	> 0,1
	Zakres	40,0 – 51,1	35,2 – 48,7	29,7 – 49,2	34,3 – 48,1			
SHBG [nmol/l]	Mediana	38,9	38,9	30,7	55,7	> 0,1	> 0,1	0,0001
	Zakres	15,7 – 78,9	15,3 – 92,1	13,6 – 86,5	32,2 – 84,5			

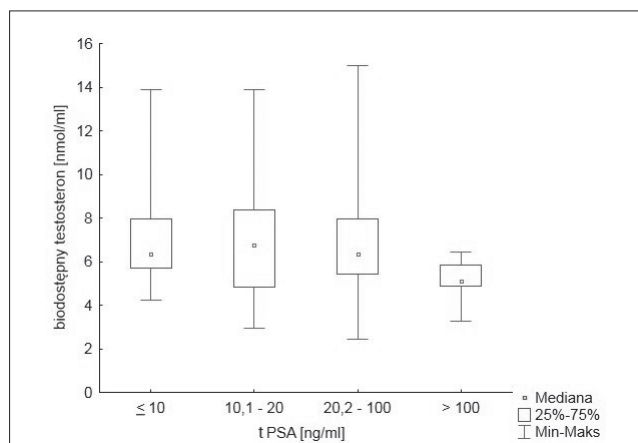
stosteronu pozostaje w odwrotnej zależności do stężenia tPSA (ryc. 10). W grupach wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania choroby [cT1 + cT2a] i [cT2b+ cT2c] wykazano w drugiej z tych grup zaawansowania odwrotne zależności pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu (ryc. 11) i odsetkową zawartością biodostępnego testosteronu (ryc. 12) w odwrotnej korelacji ze stężeniem tPSA.

Analizując dane dotyczące stopnia złośliwości nowotworu, tylko w grupie chorych z niskim i umiarkowanym stopniem złośliwości (GS < 7) obserwowano odwrotne zależności stężenia PSA i odsetka zawartości biodostępnego testosteronu (ryc. 13).

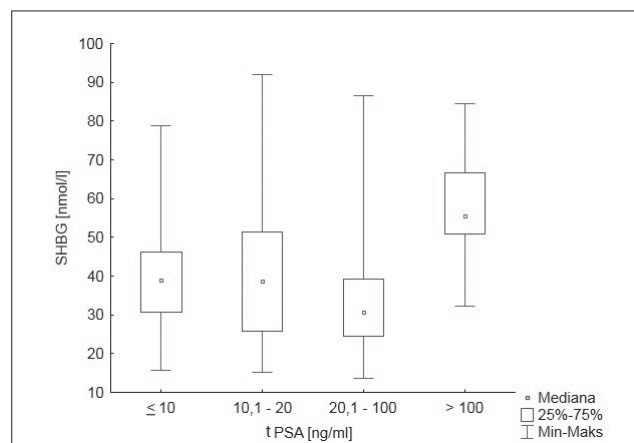
Dyskusja

Wraz z wiekiem zmniejsza się wytwarzanie androgenów u mężczyzn, co jest

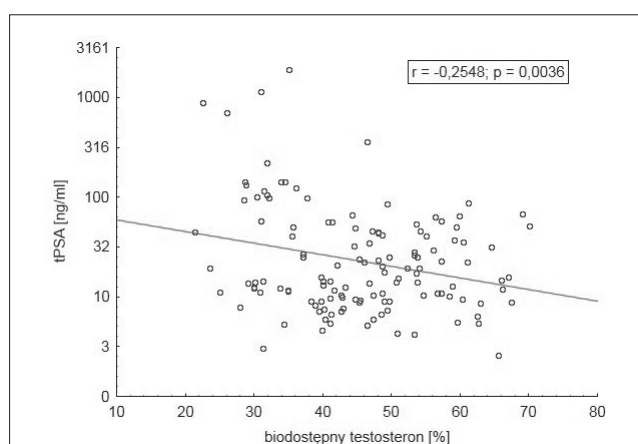




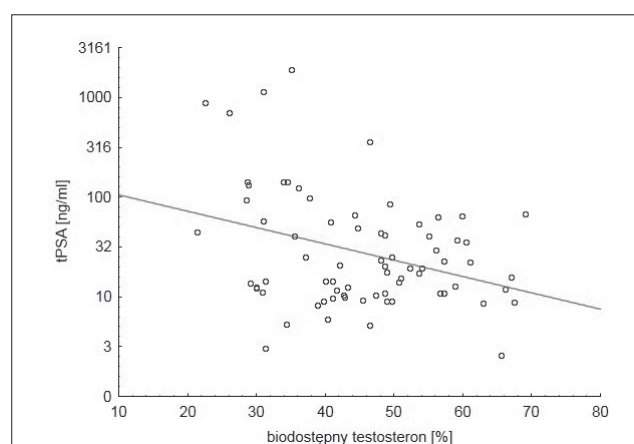
Rycina 8. Rozkład stężeń biodostępnego testosteronu w wydzielonych przedziałach stężeń tPSA u chorych na RGK. Istotności różnic oceniano testem rang Kruskala-Wallis'a i testem mediany ($p = 0,0253$).



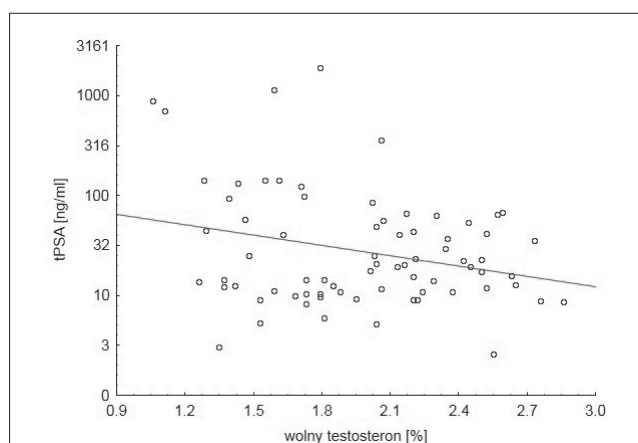
Rycina 9. Rozkład stężeń SHBG w wydzielonych przedziałach stężeń tPSA u chorych na RGK. Istotności różnic oceniano testem rang Kruskala-Wallis'a i testem mediany ($p = 0,0002$).



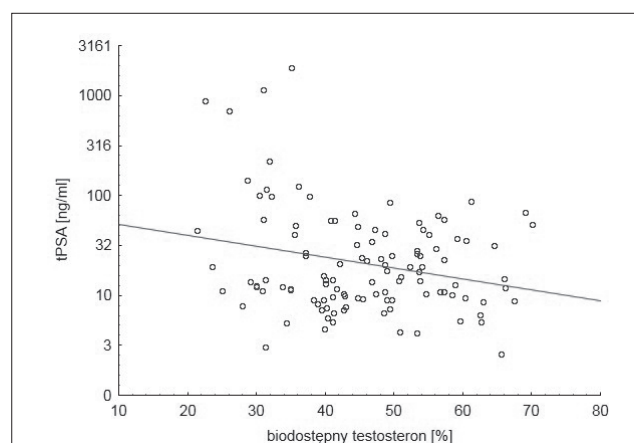
Rycina 10. Wykres zależności pomiędzy stężeniami tPSA i poziomami odsetków biodostępnego testosteronu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego ($r = -0,2432$, $p = 0,0098$).



Rycina 11. Wykres zależności pomiędzy stężeniami tPSA i poziomami odsetków biodostępnego testosteronu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego w 2a i 2b stopniu zaawansowania klinicznego cT ($r = -0,3353$, $p = 0,0037$).



Rycina 12. Wykres zależności pomiędzy stężeniami tPSA i poziomami odsetków wolnego testosteronu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego w 2a i 2b stopniu zaawansowania klinicznego cT ($r = -0,2633$, $p = 0,0244$).



Rycina 13. Wykres zależności pomiędzy stężeniami tPSA i odsetkami biodostępnego testosteronu w grupie chorych ze stopniem złośliwości raka w skali Gleasona < 7 ($r = -0,2548$, $p < 0,0036$).

wynikiem naturalnego procesu starzenia, podczas gdy stężenie estradiolu i SHBG w surowicy wzrasta [27, 28]. U podstaw tego procesu leży narastająca dysfunkcja podwzgórzowego generatora pulsów, zaburzenia pulsacyjnego wydzielania LH przez przysadkę, jak również zmiany w obrębie komórek Leydinga w jądrze [29]. Według Feldman'a i wsp. całkowite stężenie testosteronu spada o ok. 0,8% rocznie, a frakcja wolna i związana z albuminą o około 2% rocznie, natomiast stężenie SHBG zwiększa się o 1,6% rocznie

w stosunku do danych wyjściowych. W grupie badanych u których nie stwierdzono przewlekłych chorób stężenia testosteronu były wyższe o 10 – 15% w stosunku do badanych ze stwierdzonymi przewlekłymi chorobami [30]. Badania Gray'a i wsp. wykazały nieco niższe spadki całkowitego testosteronu w surowicy (o 0,4%), wolnego testosteronu (o 1,2%) i testosteronu związanego z albuminą (o 1,0%) i wzrost stężenia SHBG o 1,2% rocznie [31]. Yap i wsp. z kolei nie obserwowali zmian stężenia całkowitego testosteronu wraz

z wiekiem [32]. Brak istotnych korelacji w prezentowanej grupie mężczyzn bezobjawowych (N = 40, wiek: 40 – 80 lat) pomiędzy stężeniem testosteronu i jego frakcji oraz SHBG w stosunku do wieku potwierdzają małe zmiany stężeń tych markerów zachodzących wraz z upływem wieku. Aczkolwiek analiza zmian stężenia SHBG w zależności od przedziałów wiekowych testem Kruskala-Wallis'a wykazała istotny wzrost stężenia (ryc. 3), to jednak stwierdzono brak istotnych zmian tego markera w przedziale wiekowym od 60 do 80 roku życia. W grupie zdrowych mężczyzn, nie stwierdzono istotnej korelacji między poziomem testosteronu, wolnego testosteronu, biodostępnego testosteronu oraz odsetków, wolnego i biodostępnego testosteronu, wolnego PSA a stężeniem tPSA. Wyniki te są zgodne z publikowanymi badaniami oceniającymi związku tych parametrów u zdrowych mężczyzn [33, 34]. Podobne wyniki korelacji uzyskano w grupie mężczyzn z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego z wyjątkiem ujemnej korelacji tPSA z odsetkiem wolnej frakcji PSA ($r = -0,3529$). W porównaniu z grupą mężczyzn zdrowych i BPH chorzy z rakiem gruczołu krokowego mieli istotnie wyższe stężenia tPSA oraz istotnie niższe stężenia albumin i poziomu odsetka frakcji wolnej PSA. U zdrowych mężczyzn dodatkowo obserwowano wyższe stężenia wolnego i biodostępnego testosteronu, oraz ich odsetków i niższe stężenia SHBG w stosunku do chorych z rakiem gruczołu krokowego (tab. II). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach testosteronu pomiędzy badanymi grupami (Z vs. RGK). Podobne wyniki otrzymali Schmitt i wsp., którzy stwierdzili brak istotnych różnic pomiędzy chorymi z rakiem prostaty (N = 45) i grupą mężczyzn bez zmian nowotworowych w prostatie (N = 123) w średnich stężeniach testosteronu [35]. W prezentowanej pracy nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą z rakiem prostaty i łagodnym wzrostem gruczołu krokowego w stężeniach całkowitego, wolnego i biodostępnego testosteronu. Stwierdzono natomiast istotne różnice w stężeniach tPSA ($p = 0,0001$), (tab. V). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [36, 37].

Czynniki fizjopatologiczne związane z naturalną historią raka gruczołu krokowego pozostają nadal w sferze badawczej. Od pionierskiej pracy Charlesa Higginsa w 1941 roku powszechnie uważa się, że androgeny spełniają kluczową rolę nie tylko w regulacji prawidłowej funkcji gruczołu krokowego, ale i w złośliwym wzroście. Autorzy wykazali regresję przerzutowego raka prostaty po kastracji i jego progresję podczas podawania testosteronu [17]. W 1981 roku Fowler i Whitmore przedstawili wyniki badań, w których podanie testosteronu powodowało „niekorzystną odpowiedź” u mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego [38]. Na podstawie tych badań wysnuto przekonanie, że wyższe stężenia testosteronu w surowicy przyspieszają rozwój raka prostaty. Przekonanie, że androgeny powodują *de novo* raka gruczołu krokowego lub przyspieszają jego wzrost, nazwano hipotezą androgenową.

Jednak metaanaliza 19 randomizowanych badań klinicznych z terapią testosteronem nie wykazała znaczącego ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego ani wzrostu PSA powyżej 4,0 ng/ml u mężczyzn leczonych testosteronem w porównaniu z placebo [39]. Shabsigh i wsp. analizując 11 publikowanych badań stwierdzili podobne obserwacje – mężczyźni, którzy otrzymywali terapię

testosteronem, nie mieli ani zwiększonego ryzyka rozwoju raka prostaty, ani wyższego stopnia złośliwości nowotworu w porównaniu do grupy z placebo, u których rozwinął się rak prostaty [40]. Morgentaler i wsp. Z kolei, na podstawie przeprowadzonych analiz, przedstawili tzw. „model nasycenia” według którego rak prostaty jest wyjątkowo wrażliwy na zmiany androgenów w niskich stężeniach, ale nie reaguje na zmiany stężeń androgenów powyżej punktu nasycenia [41, 42]. Współczesne badania sugerują, że punkt nasycenia ludzkiej tkanki prostaty wynosi około 8 nmol/l, a punkt nasycenia jest wartością indywidualną u mężczyzny i może się znacznie różnić między różnymi typami tkanek [43]. Prezentowane badanie wykazało, że wynik stężenia testosteronu, jego frakcji wolnej i biodostępnego nie jest związany z stopniem złośliwości raka ($GS < 6$ vs. ≥ 7), obecnością lub brakiem przerzutów odległych i/lub do węzłów regionalnych oraz przeżyciem całkowitym (do 5 i powyżej 5 lat oraz do 10 i powyżej 10 lat). Nie stwierdzono także istotnych różnic w stężeniach wymienionych parametrów między grupami wyodrębnionymi ze względu na stadium zaawansowania klinicznego choroby (cT1 vs. cT2a; cT2a vs. cT2b). Chorzy w stopniu zaawansowania cT2c mieli istotnie wyższe stężenia wolnego i biodostępnego testosteronu (tab. III). Badania te znajdują poparcie z opublikowanymi wynikami innych badaczy, w których wykazano brak związku między poziomem testosteronu całkowitego i jego form wolnej i biodostępnego a rozwojem raka gruczołu krokowego oraz agresywnością [44, 45]. Aczkolwiek analizując prezentowane wyniki w grupach chorych z klinicznym zaawansowaniem cT2c, $GS > 7$, cechą M1 i/lub N1, tPSA > 100 ng/ml i z krótszym przeżyciem całkowitym, zauważa się nieistotnie wyższe mediany stężeń testosteronu, w porównaniu do pozostałych grup porównawczych.

Analiza Roddam i wsp. zbiorczych danych z 18 badań, również nie wykazała związku między ryzykiem raka prostaty a stężeniami testosteronu, DHT lub wolnego testosteronu w surowicy. W 10 z tych badań analizowano stężenie testosteronu i obliczonego wolnego testosteronu. Autorzy metaanalizy twierdzą, że brak powiązań między rakiem prostaty i stężeniem całkowitego oraz wolnego testosteronu może wynikać z braku korelacji pomiędzy stężeniem DHT w tkance gruczołu krokowego a stężeniem testosteronu całkowitego i jego wolnej frakcji w surowicy [45]. W innych publikacjach otrzymano odmienne wyniki, gdzie wyższe stężenia testosteronu były związane z rozwojem ryzyka raka, jego agresywnością i wyższym stopniem zaawansowania klinicznego choroby [46, 47]. Opisano też związek między niższym stężeniem testosteronu i bardziej zaawansowaną chorobą. W badaniu retrospektywnym obejmującym dużą grupę 879 chorych leczonych radykalną prostatektomią przeprowadzonym przez Massengill i wsp. wykazano w analizie wieloczynnikowej znacznie niższe przedoperacyjne poziomy testosteronu u chorych zaawansowanych w stosunku do chorych z rakiem ograniczonym do narządu, przy czym przedoperacyjny niski poziom testosteronu stanowił istotny czynnik prognostyczny raka zaawansowanego [48]. Aczkolwiek badania Leon i wsp. wykazały, że niskie stężenia testosteronu u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem nie były powiązane ze znacznie większym ryzykiem patologicznych agresywnych cech guza ($GS \geq 7$, naciekanie pozatorebkowe, inwazja pęcherzy-

ków nasiennych, dodatnie marginesy chirurgiczne), to w analizie wieloczynnikowej tylko niskie stężenia wolnego i biodostępnego testosteronu były niezależnymi czynnikami przewidywania wysokiego stopnia złośliwości raka ($GS \geq 7$), jednak niskie stężenia tych hormonów nie były skorelowane, podobnie jak stężenie całkowitego testosteronu z pozostałymi patologicznymi cechami agresywności guza [49]. Do innych wniosków doszli z kolei Salonia i wsp. badając związek między stężeniem testosteronu a wysokim ryzykiem raka gruczołu krokowego. Analiza wieloczynnikowa badanych modeli wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka wzrastało, gdy poziomy testosteronu były ekstremalnie obniżone lub podwyższone. Ta obserwacja doprowadziła do sformułowania nowej hipotezy jako alternatywy dla hipotezy androgenowej, w której ustalono nieliniowy model zachowania się testosteronu od ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego w kształcie litery U [50].

Stopień złośliwości guza według Gleasona (GS) oceniany patologicznie jest wysokim czynnikiem predykcyjnym historii naturalnej raka gruczołu krokowego (wznowa biochemiczna, rozwój przerzutów, śmiertelność) po leczeniu [51, 52]. W kilku doniesieniach, w których populacje badane były ograniczone do chorych z klinicznie potwierdzonym zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego, nie wykazano związku między poziomem testosteronu przed leczeniem a stopniem złośliwości w skali Gleasona [53, 54, 55]. Wyniki te są zgodne z prezentowanymi w niniejszej pracy (tab. IV). Przeanalizowano szereg publikacji dotyczących zależności rozwoju raka gruczołu krokowego od stężeń wolnego testosteronu. Podobnie jak w przypadku całkowitego testosteronu, publikowane dane są niespójne. Hoffman i wsp., w retrospektywnym badaniu mężczyzn ze stwierdzonym rakiem prostaty, powiązali raka o wysokim stopniu złośliwości z niskim poziomem wolnego testosteronu [56]. Spostrzeżenia te Miller i wsp. i Madersbacher i wsp. próbowali wyjaśnić obserwacją, że poziomy testosteronu, LH i FSH rosną po radykalnej prostatektomii, co sugeruje, że sam rak prostaty, a być może również prawidłowa tkanka prostaty, mogą wywierać hamujący wpływ na poziomy androgenów w surowicy [57, 58]. Z kolei Parsons i wsp. wykazali, że w grupie starszej się mężczyzn wyższe poziomy obliczonego wolnego testosteronu w surowicy były związane ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty. W grupie tej nie zaobserwowano związku między całkowitym testosteronem a rakiem prostaty [59]. Garcia – Cruz i wsp. wykazali, że niskie poziomy biodostępnego testosteronu do 104 ng/dl (3,62 nmol/l) były związane z 4,9 – krotnym większym ryzykiem wykrycia raka gruczołu krokowego podczas biopsji prostaty z powodu podwyższonego stężenia PSA lub nieprawidłowego wyniku badania DRE. Stężenia testosteronu całkowitego i wolnego nie były związane z rozwojem raka [60].

Otrzymane wyniki w prezentowanym badaniu trudno porównać z wynikami innych badaczy. We wszystkich dostępnych publikowanych badaniach badacze skupiali się na wyselekcjonowaniu chorych z hypogonadnymi stężeniami testosteronu (< 10 nmol/l) w grupie z wysokim stopniem złośliwości raka ($GS \geq 7$) lub w grupie z wysokim ryzykiem rozwoju raka wg klasyfikacji D'Amico. Zazwyczaj grupy te były liczebnościowo mało reprezentatywne (chorzy hypogonadalni stanowili ok. 8 – 12% grupy

z $GS > 7$), stąd interpretacja tych wyników wymaga ostrożności. Analiza zmian w stężeniach testosteronu i jego frakcji w zależności od stężeń PSA, który koreluje ze stanem klinicznym choroby i jego agresywnością oraz jest predyktorem przeżycia, w grupie chorych z rakiem gruczołu krokowego, wykazała istotnie niższe stężenia wolnego i biodostępnego testosteronu oraz niższe poziomy ich odsetków u chorych ze stężeniami tPSA powyżej 100 ng/ml. W tej grupie chorych obserwowano istotnie wyższe stężenia SHBG w porównaniu do pozostałych chorych oraz tendencję do wyższych stężeń testosteronu (tab. VII). Podobne wyniki uzyskano u chorych z obecnymi przerzutami odległymi i/lub do węzłów regionalnych oraz u tych, którzy zmarli do 5 lat od rozpoczęcia leczenia (tab. V – VI).

Jak wynika z przedstawionych wyników chorzy gorzej rokujący mają istotnie wyższe stężenia SHBG, który z wysokim powinowactwem wiąże testosteron w krążeniu, zmniejszając tym samym odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu w krążeniu i w następstwie dostępność testosteronu dla komórek raka gruczołu krokowego. Interesującym spostrzeżeniem jest istotna ujemna korelacja między odsetkami biodostępnego testosteronu a poziomem tPSA u chorych z zaawansowaniem (T2a + T2b) i chorych z niskim lub umiarkowanym stopniem złośliwości guza ($GS < 7$). Takiej korelacji nie stwierdzono u chorych gorzej rokujących. Być może na początku procesu rozwoju nowotworu istnieje wzajemna zależność na osi przysadka – jądro – prostata, która w miarę rozwoju raka zanika, hormony stają się czynnikami niezależnymi, jednak ten związek jest zachowany pośrednio. PSA wyraża nadal masę guza i jego agresywność, a stężenia hormonów wykazują istotne różnice w wartościach przeciętnych między grupami chorych wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne.

Ponieważ wolny testosteron dodatkowo koreluje z testosteronem całkowitym, sama ocena tych parametrów wydaje się nie oddawać związku ze stanem chorobowym jakim jest rak gruczołu krokowego, zwłaszcza gdy stężenia testosteronu całkowitego zawierają się w prawidłowych zakresach. Wyniki pracy Garcia – Cruz i wsp. roku pokazały, że ryzyko wykrycia raka prostaty w materiale biopsyjnym było 3,2 – krotnie wyższe u chorych z wyższymi stężeniami SHBG [61]. Publikowane są też odmienne wyniki dotyczące zależności pomiędzy poziomem SHBG i ryzykiem raka prostaty. Gann i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie w celu wykazania czy poziomy testosteronu w osoczu i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) u zdrowych mężczyzn były związane z późniejszym rozwojem raka prostaty, obserwacje trwały 10 lat. Wyższe stężenia krążącego testosteronu i niższe SHBG – oba w prawidłowych zakresach – były związane ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty [62]. W innych badaniach obserwowano umiarkowane zmniejszenie ryzyka rozwoju raka u chorych z wysokimi poziomami SHBG w surowicy [63, 64].

Globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG) jest białkiem o wysokim powinowactwie wiążącym androgeny i estrogeny. Zgodnie z hipotezą wolnego hormonu SHBG moduluje aktywność biologiczną sterydów płciowych, ograniczając ich dyfuzję do tkanek docelowych. Jednak fizjologiczna rola krążenia SHBG *in vivo* pozostaje niejasna. Jako dowód tłumaczący przyczynę wyższych stężeń testosteronu całkowitego i istotnie niższych odsetków

biodostępnego testosteronu u chorych gorzej rokujących można przytoczyć badania Laurenta i wsp. Badacze *in vivo*, badali stężenia frakcji całkowitej i wolnej steroidów płciowych, w tym testosteronu) i aktywność biologiczną w narządach docelowych u myszy wyrażających ludzki transgen SHBG. SHBG zwiększał całkowite stężenie androgenów i estrogenów poprzez regulację sprzężenia podwzgórzowo – przysadkowego i przedłużony okres półtrwania ligandu. Pomimo wyraźnego podwyższonego całkowitego stężenia sterydów płciowych, stężenie m.in. wolnego testosteronu nie zmieniło się, ale stwierdzono zmniejszone oddziaływanie (aktywność biologiczną) hormonów płciowych na narządy rozrodcze. Nastąpiło to poprzez mechanizm zależny od ligandu, niezależny od genotypu [65]. Prezentowane wyniki należy interpretować w kontekście pewnych ograniczeń. Aby w pełni ocenić badane różnice w aspekcie wpływu androgenów na stan kliniczny pacjenta z rakiem gruczołu prostaty wymagana jest większa liczba chorych w niektórych wyodrębnionych podgrupach. Pomimo, że łączna liczba chorych w tym badaniu jest stosunkowo duża (N = 129) to jednak grupy z cT2c stadium zaawansowania klinicznego, GS > 7, CP < 25 lat i M1 i/lub N1 stanowiły mniej niż 20% badanych. Uważam jednak, że to badanie zapewnia wgląd w związki pomiędzy poziomem testosteronu i jego frakcji a stanem klinicznym pacjenta ze zlokalizowanym rakiem prostaty oraz u chorych z pierwotnym rozsiewem choroby.

Wnioski

1. Istotnie niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego ze stężeniem PSA wyższym od 100 ng/ml w porównaniu do chorych z niższymi stężeniami markera.
2. Istotnie niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego z obecnymi przerzutami odległymi i/lub do węzłów regionalnych w porównaniu do chorych bez cech przerzutów.
3. Istotnie niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego z czasem przeżycia całkowitego do 5 lat w porównaniu do chorych żyjących dłużej.
4. Niższe odsetki wolnego i biodostępnego testosteronu wiążą się z podwyższonymi stężeniami w surowicy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG).

Piśmiennictwo

1. Schalken JA, van Leenders G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology*. 2003; 62(suppl): 11-20.
2. McKenney JK. Prostate and Seminal Vesicles. W: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 26, 1097-1134. Elsevier Inc 2018.
3. Trzeciak W. Synteza, transport i mechanizm działania androgenów. W: *Andrologia*, pod red. Semczuk M, Kurpisz M. PZWL, 1998: 35-42; 81-100.
4. Hall JE. Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal Gland). W: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Chapter 81, 1021-1035. Elsevier, 2016.
5. Schulman CC, Irani J, Morote J, et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 58: 65-74.
6. Sun SY, Yue P, Lotan R. Induction of apoptosis by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and its association with reactive oxygen species, nuclear

- retinoic acid receptors, and apoptosis – related genes in human prostate carcinoma cells. *Mol Pharmacol*. 1999; 55(3): 403-410.
7. Giffin JE, Wilson JD. Disorders of the testis and the male reproduction tract. W: Wilson JD, Williams RH. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, 1998; 819-875.
 8. Giton F, Fiet J, Guechot J, et al. Serum bioavailable testosterone: assayed or calculated? *Clin Chem*. 2006; 3: 474-481.
 9. Mendel CM. The free hormone hypothesis. Distinction from the free hormone transport hypothesis. *J Androl*. 1992; 13: 107-116.
 10. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 405-413.
 11. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 172: 1784-1791.
 12. Cardillo M, Berchem G, Tarkington MA, et al. Resistance to apoptosis and up regulation of Bcl-2 in benign prostatic hyperplasia after androgen deprivation. *J Urol*. 1997; 158(1): 212-216.
 13. Hsing A, Chokkalingam A. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006; 11: 1388-1413.
 14. Zatoński WA, Sulkowska U, Didkowska J. Kilka uwag o epidemiologii nowotworów w Polsce. *Nowotwory*. 2015; 65(3): 179-196.
 15. Cook L, Goldoft M, Schwartz S, et al. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol*. 1999; 16: 152-1550.
 16. Davies P, Eaton CL. Regulation of prostate growth. *J Endocrinology*. 1991; 131: 5-17.
 17. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941; 1: 293-297.
 18. Weber JP, Oesterling JE, Peters CA, et al. The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1989; 141: 987-992.
 19. Stone NN, Clejan SJ. Response of prostate volume, prostate specific antigen and testosterone to flutamide in men with benign prostatic hyperplasia. *J Androl*. 1991; 12: 376-380.
 20. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate specific antigen density. *Urology*. 1994; 43: 53-58.
 21. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate – specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl*. 2002; 23: 922-926.
 22. Izumi K, Fang LY, Mizokami A, et al. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2 – induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med*. 2013; 5: 1383-1401.
 23. Lin TH, Izumi K, Lee SO, et al. Antiandrogen receptor ASC-J9 versus anti – androgens MDV3100 (Enzalutamide) or Casodex (Bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis via differential modulation of macrophage infiltration and STAT3 – CCL2 signaling. *Cell Death Dis* 4. 2013: e764.
 24. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, et al. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinical localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1987; 128: 92-98.
 25. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate – specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007; 69(6): 1095-1101.
 26. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*. 2013; 111(1): 22-29.

27. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 724–731.
28. Leifke E, Gorenoi V, Wichers C, et al. Age – related changes of serum sex hormones, insulin – like growth factor – 1 and sex – hormone binding globulin levels in men: cross – sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol.* 2000; 53: 689–695.
29. Gomuła A, Rabijewski M. Zespół niedoboru testosteronu – rozpoznawanie i leczenie na podstawie norm stężenia testosteronu należnych dla wieku. *Seksuologia Polska.* 2010; 8: 1-16.
30. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle – Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 589-598.
31. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle – aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1016–1025.
32. Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, et al. In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. *The Health in Men Study. Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 585-594.
33. Sofikerim M, Eskicorapaci S, Oruc O, Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int.* 2007; 79: 913-918.
34. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: Correlation of age, hormonal status and lower urinary tract function. *Urology.* 2000; 55: 397-402.
35. Schmitt CS, Rhoden EL, Almeida GL. Serum levels of hypothalamic-pituitary-testicular axis hormones in men with or without prostate cancer or atypical small acinar proliferation. 2011. doi.org/10.1590/S1807-59322011000200001.
36. Bayar G, Şirin H, Aydın M, et al. Low free and bioavailable testosterone levels may predict pathologically-proven high-risk prostate cancer: a prospective, clinical trial. *Turk J Urol.* 2017. doi: 10.5152/tud.2017.35467.
37. Ide H, Yasuda M, Nishio K, et al. Development of a nomogram for predicting high – grade prostate cancer on biopsy: the significance of serum testosterone levels. *Anticancer Res.* 2008; 28: 2487–2492.
38. Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer.* 1981; 47: 2941–2945.
39. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle – aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60: 1451–1457.
40. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009; 21: 9–23.
41. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol.* 2006; 50: 935–939.
42. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011; 124: 578–587.
43. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late – onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 2351–2361.
44. Morote J, Ramirez C, Gomez E, et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int.* 2009; 104: 486-489.
45. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 170-183.
46. Porcaro AB, Petrozziello A, Ghimenton C, et al. Along the pituitary – testis – prostate axis, serum total testosterone is a significant preoperative variable independently contributing to separating the prostate cancer population into prostatectomy Gleason score groups. *Anticancer Res.* 2012; 32: 5015–5022.
47. Porcaro AB, Petrozziello A, Ghimenton C, et al. Serum Total Testosterone is a Significant Preoperative Variable Independently Contributing to Separating the Prostate Cancer Population into Prostatectomy Gleason Score Groups. *Urol Int.* 2013; 91: 55–61.
48. Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2003; 169: 1670–1675.
49. Léon P, Seisen T, Cussenot O, et al. Low circulating free and bioavailable testosterone levels as predictors of high – grade tumors in patients undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2015; 33(9): 384: e21-e27.
50. Salonia A, Abdollah F, Capitanio U, et al. Serum sex steroids depict a nonlinear U – shaped association with high – risk prostate cancer at radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 3648–3657.
51. Hull GW, Rabbani F, Abbas FA, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol.* 2002; 167: 528–534.
52. Cuzick J, Fisher G, Kattan MW, et al. Long – term outcome among men with conservatively treated localised prostate cancer. *Br J Cancer.* 2006; 95: 1186–1194.
53. Isom – Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005; 173: 1935–1937.
54. 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: 308–312.
55. Gill JK, Wilkens LR, Pollak MN, et al. Androgens, growth factors, and risk of prostate cancer: the multiethnic cohort. *Prostate.* 2010; 70: 906-915.
56. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.* 2000; 163: 824-827.
57. Miller LR, Partin AW, Chan DW, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol.* 1998; 160: 449–453.
58. Madersbacher S, Schatzl G, Bieglmayer C, et al. Impact of radical prostatectomy and TURP on the hypothalamic – pituitary – gonadal hormone axis. *Urology.* 2002; 60: 869–874.
59. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, et al. Serum Testosterone and the Risk of Prostate Cancer: Potential Implications for Testosterone Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(9): 2257-2259.
60. Garcia – Cruz E, Carrión Puig A, García – Larrosa A, et al. Higher sex hormone – binding globulin and lower bioavailable testosterone are related to prostate cancer detection on prostate biopsy. *Scand J Urol.* 2013; 47(4): 282-289.
61. Garcia-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, et al. Low testosterone bioavailability is related to prostate cancer diagnose in patients submitted to prostate biopsy. *World J Urol.* 2012; 30: 361-365.
62. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(16): 1118-1126.
63. Dorgan JF, Albanes D, Virtamo J, et al. Relationships of serum androgens and estrogens to prostate cancer risk: results from a prospective study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 1069–1074.
64. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Serum androgens and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 621–625.

65. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, et al. Sex hormone – binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep.* 2016; 6: 35539.

Autor do korespondencji:

mgr Urszula Rychlik

Centrum Onkologii

Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

31-115 Kraków, ul. Garncarska 11

tel. +48 12 6348498

e-mail: urszula.rychlik@onkologia.krakow.pl