



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Distancia Anogenital y Ratio Digital 2D:4D como
Marcadores de la Severidad del Cáncer de Próstata**

D. Carlos Sánchez Rodríguez

2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Distancia anogenital y ratio digital 2D:4D como
marcadores de la severidad del cáncer de próstata

DIRECTORES:

Jaime Mendiola Olivares

Alberto Manuel Torres Cantero

*A mis padres por guiarme
hasta aquí.*

*A mi mujer y mi hijo por
alegrarme cada día.*

INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INFORMACIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES.....	3
3. INTRODUCCION GENERAL	6
3.1 Epidemiología.....	6
3.2 Factores de riesgo de cáncer de próstata.....	6
3.3 Anatomía de la próstata	7
3.4 Cáncer de próstata y andrógenos	8
3.5 Factores pronósticos preoperatorios.	10
3.6 Factores pronósticos tras prostatectomía radical.....	13
3.7 Nuevos marcadores; distancia anogenital y ratio digital 2D:4D.	14
4. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS.....	18
4.1 Objetivos generales y específicos.....	18
4.2 Resumen global de los resultados y conclusiones finales	18
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
6. COPIA DE TRABAJOS PUBLICADOS.....	28

1. RESUMEN

1.1 Resumen

La distancia anogenital (AGD) es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos. Diversos estudios experimentales han demostrado que la AGD al nacimiento refleja la exposición androgénica a la que el feto ha estado expuesto durante su desarrollo intrauterino. Por otro lado, la ratio digital del segundo y cuarto dedo de la mano (2D:4D) también es un marcador de la exposición a andrógenos prenatal que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos, siendo menor en hombres que en mujeres.

Este estudio transversal incluyó 120 pacientes intervenidos de cáncer de próstata (CaP) y con confirmación histológica por biopsia. A cada paciente se le realizó una exploración física y se midieron dos variantes de AGD; a) medida desde la inserción posterior del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano (AGD_{AP}) y b) medida desde la base posterior del escroto al borde superior del ano (AGD_{AS}). También se midió la distancia desde la base de la falange proximal hasta el extremo de la falange distal tanto en el cuarto como en el segundo dedo de la mano derecha. La asociación entre ambas AGD y los indicadores de severidad y pronóstico postquirúrgicos de CaP como son los márgenes de la pieza y la recidiva bioquímica se realizaron mediante análisis de regresión logística múltiple, test U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis. La asociación entre la ratio 2D:4D y los indicadores de severidad prequirúrgicos de CaP se realizaron mediante test de medias, correlación de Spearman y regresión lineal simple.

En el primer trabajo una AGD_{AS} alargada se asoció significativamente con el sumatorio de Gleason ($p = 0,015$) y la escala de D'Amico ($p = 0,048$).

En el segundo trabajo observamos que la AGD_{AS} se asoció significativamente con la recidiva bioquímica y márgenes afectados en la pieza quirúrgica (OR: 2,5; IC 95%: 1,2-5,5 y 2,8; IC 95%: 1,1-7,5, respectivamente).

En el tercer trabajo la ratio 2D:4D se asoció significativamente con el PSA prequirúrgico ($p = 0,023$) y con el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia ($p = 0,05$).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que una mayor exposición androgénica prenatal, reflejado en una AGD alargada y una ratio 2D:4D disminuida, estaría asociada con un peor pronóstico del CaP.

1.2 Summary

Anogenital distance (AGD) is a sexually dimorphic trait in mammals. It has been suggested as a proxy indicator of prenatal androgen activity. On the other hand, the ratio of the length between second and fourth fingers of the hand (2D:4D) is also a biomarker of prenatal androgen activity and a sexual dimorphism in mammals, which is lower in men than women.

This is a cross-sectional study including 120 patients who underwent surgery treatment due to prostate cancer (PCa) and were diagnosed by specimen's histopathology. Each patient was evaluated by a physical exploration and two AGD variants were measured: a) from the anterior base of the penis to the upper verge of the anus (AGD_{AP}); b) from the posterior aspect of the scrotum to the upper verge to the anus (AGD_{AS}). We also measured distance between the base of the proximal phalanx till the end of the distal phalanx of the fourth and second fingers of the right hand (2D:4D). Relationships between both AGD and PCa's post-surgical prognosis and severity markers, surgical margins and biochemical recurrence were analysed by multiple logistic regression Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test. 2D:4D and PCa presurgical's severity markers were analysed by Spearman's correlation and simple linear regression.

On the first article, a higher AGD_{AS} was significantly associated with Gleason score ($p=0.015$) and D'Amico risk scale ($p = 0.048$).

On the second article, we observed that AGD_{AS} was significantly related to biochemical recurrence and positive surgical margins (OR: 2.5; IC 95%: 1.2-5.5 y 2.8; IC 95%: 1.1-7.5, respectively).

On the third article, 2D:4D was significantly associated with presurgical PSA ($p = 0.023$) and percentage of positive samples of the biopsy ($p = 0.05$).

In conclusion, our results suggest that a higher prenatal androgen exposure, suggested by longer AGD and smaller 2D:4D ratio was associated with poorer PCa prognosis.

2. INFORMACIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral ha sido realizada según la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas científicas incluidas en índices de calidad como el *Journal Citation Reports (JCR)* o *Scientific Journal Rankings (SJR) - SCImago*.

Las publicaciones que componen esta tesis son:

Artículo 1:

“Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Árense-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, García-Escudero D, Torres-Roca M, Martínez-Díaz F, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With Prostate Cancer Severity. *Prostate*. 2017;77:406-411.”

Información y criterios de calidad:

- The Prostate. ISSN: 1097-0045
- Manuscrito recibido el 23 de julio 2016; aceptado el 1 de noviembre de 2016.
- Factor de impacto (JCR, 2016): 3,820
- Área temática y posición: *Urology & Nephrology*; 12/76 (Q1).

En primer lugar formé parte del equipo médico que realizó la recogida de datos asociada al trabajo de campo (recogidas de cuestionarios epidemiológicos y exámenes físicos). En segundo lugar estuve involucrado en los análisis estadísticos con el objetivo de conocer la existencia de asociaciones entre la distancia anogenital y la severidad del cáncer de próstata. En tercer lugar realicé búsquedas en bases bibliográficas para actualizar e interpretar la discusión de los resultados y co-lideré la elaboración y redacción de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

Artículo 2:

“Sánchez-Rodríguez C, Oñate-Celdrán J, García-Escudero D, Samper-Mateo P, Molina-Hernández O, Torres-Roca M, Maldonado-Cárceles AB, López-Espín JJ, Martínez-Díaz F, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata. Archivos Españoles de Urología. 2017, in press.”

Información y criterios de calidad:

- Archivos Españoles de Urología. ISSN: 1576-8260
- Manuscrito recibido el 7 de abril 2017; aceptado el 18 de octubre de 2017.
- Factor de impacto (JCR, 2016): 0,323
- Área temática y posición: Urology & Nephrology; 73/77 (Q4).

En primer lugar formé parte del equipo médico que realizó la recogida de datos asociada al trabajo de campo (recogidas de cuestionarios epidemiológicos y exámenes físicos). En segundo lugar estuve involucrado en los análisis estadísticos con el objetivo de conocer la existencia de asociaciones entre la distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata. En tercer lugar realicé búsquedas en bases bibliográficas para actualizar e interpretar la discusión de los resultados y lideré la elaboración y redacción de los borradores hasta la versión final del manuscrito y su envío a la revista científica.

Artículo 3:

“Sánchez-Rodríguez C, Oñate-Celdrán J, García-Escudero D, Samper-Mateo P, Vilchez-Costas A, Torres-Roca M, Maldonado-Cárceles AB, López-Espín JJ, Martínez-Díaz F, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Relación entre ratio digital (2D:4D) y severidad preoperatoria del cáncer de próstata. Urología Colombiana. 2017, in press.”

Información y criterios de calidad:

- Urología Colombiana. ISSN: 0120-789X

- Manuscrito recibido el 27 de junio de 2017; aceptado el 18 de septiembre de 2017.
- Factor de impacto (SJR, 2016): 0,109
- Área temática y posición: Urology; 90/98 (Q4).

En primer lugar formé parte del equipo médico que realizó la recogida de datos asociada al trabajo de campo (recogidas de cuestionarios epidemiológicos y exámenes físicos). En segundo lugar estuve involucrado en los análisis estadísticos con el objetivo de conocer la existencia de asociaciones entre la ratio digital (2D:4D) y severidad preoperatoria del cáncer de próstata. En tercer lugar realicé búsquedas en bases bibliográficas para actualizar e interpretar la discusión de los resultados y lideré la elaboración y redacción de los borradores hasta la versión final del manuscrito y su envío a la revista científica.

3. INTRODUCCION GENERAL

3.1 Epidemiología

En Europa el cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal [1]. El CaP constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en varones [2].

3.2 Factores de riesgo de cáncer de próstata

- *Edad:*

El principal factor de riesgo de esta enfermedad es la edad, de hecho, es la neoplasia más fuertemente relacionada con la edad. En seis estudios realizados para evaluar la prevalencia del CaP en autopsias se demostró que, a mayor edad, mayor incidencia de CaP, llegando hasta el 83% en la franja de edad de 71 a 80 años en los Estados Unidos. En España, al igual que otros países mediterráneos, las tasas fueron más bajas en todos los grupos etarios, las más altas, alrededor del 33 % entre los 71 y 80 años [3-4]

- *Etnia:*

El CaP es más frecuente en pacientes de etnia afro-americana [5]. La edad de diagnóstico en afro-americanos es más temprana al compararla con otros grupos étnicos; en un análisis de 12081 casos, el 8,3% de los diagnósticos en pacientes menores de 50 años era de etnia afro-americana, mientras que el 3,3% eran caucásicos [6].

Además de la mayor incidencia y la aparición más temprana, el CaP en pacientes de etnia afro-americana parece ser más agresivo [7].

- *Factores genéticos:*

Hay un claro aumento de riesgo de padecer CaP en varones que tengan uno o más familiares afectados de primer grado, además dicho riesgo aumenta cuando el diagnóstico en los familiares afectados se da en edades más tempranas. En un meta-análisis publicado en 2003 que incluía 33 estudios epidemiológicos, se mostró una

incidencia aumentada para los familiares de primer grado, siendo mayor cuando el varón afectado era el hermano que cuando era el padre. Se observó también que el riesgo era mayor a medida que aumenta el número de familiares afectados en una familia [8].

- *Dieta:*

Las dietas con altas ingestas de grasas animales podrían generar predisposición al CaP [9]. Existe mayor riesgo de CaP en personas que toman pocas cantidades de vegetales [10] y antioxidantes tipo licopeno [11], y los fitoestrogenos [12] han mostrado un efecto protector, así como el café [13].

3.3 Anatomía de la próstata

La próstata humana es un órgano exocrino de unos 25 centímetro cúbicos, mide 3 cm el eje vertical, 2 cm en el eje anteroposterior y 4 cm transversalmente. Tiene un peso de unos 20 gramos, siendo tanto su tamaño como su peso de un crecimiento constante a partir de los 20 años [14].

Está constituida por unas 30-40 glándulas tubuloalveolares. Estas glándulas secretan fluidos a través de sus conductos en la uretra prostática, a nivel del *veru montanum* [14].

Tiene una forma comparable a una castaña. En general se pueden definir cuatro zonas dentro de la próstata:

- Zona periférica: comprende el 70% de la próstata glandular; es la porción del órgano más accesible al tacto rectal y el lugar donde más comúnmente se desarrollan los tumores [15].
- Zona central: comprende el 25% de la próstata glandular y es infrecuente que se desarrollen carcinomas. Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes se unen a la zona central formando los conductos eyaculadores [15].

- Zona transicional comprende el 5% de la próstata y es la zona de origen de la hiperplasia benigna de próstata. Consta a ambos lados de la uretra de glándulas mucosas en forma de lóbulos [16].
- Estroma fibromuscular anterior; tejido no glandular de la próstata.

3.4 Cáncer de próstata y andrógenos

Los andrógenos influyen sobre el desarrollo, la maduración y el mantenimiento de la próstata y afectan a la proliferación y la diferenciación del epitelio luminal. No cabe duda de que la exposición de la próstata a los andrógenos en momentos clave del desarrollo tiene un papel importante en la carcinogénesis prostática [17]. Los andrógenos también son importantes en el mantenimiento de cánceres establecidos, como lo confirma la observación histórica de que la mayoría de los cánceres de próstata responden inicialmente a la privación de andrógenos. Más recientemente, los resultados del Estudio sobre Prevención del Cáncer de Próstata (Prostate Cancer Prevention Trial), indicaron que la inhibición de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (que es más potente) por acción de la finasterida reduce la incidencia del CaP en aproximadamente un 25% [18]. Además, los polimorfismos genéticos del receptor de andrógenos (RA) [19], la isoenzima 5alfa-reductasa tipo 2 [20] y de los genes involucrados en la biosíntesis de la testosterona, también estaban implicados en la carcinogénesis prostática.

Numerosas publicaciones a lo largo de las últimas décadas han relacionado los niveles elevados y también disminuidos de testosterona con una mayor agresividad tumoral. No obstante, es conveniente tener en cuenta que la testosterona se puede medir con diferentes técnicas y a distintas horas del día en cada estudio pudiendo influenciar en el valor la misma:

- *Cifras elevadas de testosterona y CaP agresivo:*

Existen tres estudios publicados sobre especímenes de prostatectomía. En el primero, Pierorazio et al. [21] muestran una asociación entre los niveles elevados de testosterona y el riesgo de CaP agresivo en pacientes ancianos. En el segundo, Porcaro et al. [22] analizaron a varones con CaP apreciando un Gleason mayor con testosteronas

elevadas. En el tercer estudio de Salonia et al. [23] la testosterona total elevada determinada antes del tratamiento quirúrgico se comportó como un factor pronóstico independiente de progresión bioquímica del antígeno prostático específico (PSA) después de la cirugía.

- *Cifras disminuidas de testosterona y CaP agresivo:*

A continuación se revisa la evidencia de los niveles disminuidos de testosterona y la agresividad del CaP, analizando diferentes publicaciones.

En 1988 un estudio finlandés publicado por Haaplainen et al. [24] afirmaba que el riesgo de extensión extracapsular era superior en una muestra de 123 pacientes con tumor prostático con rango de edad de 52-88 años si las cifras de testosterona total eran inferiores a 600 ng/dl.

En una serie de 10 pacientes metastásicos la supervivencia fue inferior a un año cuando la testosterona estaba por debajo de 500 ng/dl, según Akumabor (1993) [25]. Con una serie también de varones metastásicos de 144 pacientes, Ribeiro et al. (1997) comunicaron una peor evolución clínica cuando la testosterona era inferior a 300 ng/dl [26].

Hoffman et al. [27] relacionaron en su artículo del año 2000 la testosterona libre por debajo de 1,5 pg/ml con un grado de Gleason más agresivo en un grupo de 117 pacientes. El mismo resultado respecto al Gleason pero con testosterona total inferior a 300 ng/ml en lugar de la testosterona libre obtuvieron Schatzl et al. en 2001 [28] en 156 varones con sospecha inicial de CaP. También obtuvieron peores resultados los 64 pacientes intervenidos de prostatectomía radical que presentaron valores de testosterona total por debajo de 270 ng/dl según la clasificación TNM de 1997 [29].

Una serie muy amplia de 2914 pacientes con CaP y seguimiento de 20 años fue analizada en 2007 por Sekine et al. [30]. Un porcentaje muy elevado eran metastásicos, el 36%, teniendo más del 60 % una edad superior a los 70 años. Los resultados confirmaron que los niveles de testosterona total por debajo de 410 ng/dl en los primeros 10 años de seguimiento del estudio y de 250 ng/dl en los 10 años siguientes, aparecían de una forma significativa en los metastásicos y en los de mayor Gleason.

En un estudio multicéntrico europeo que relacionaba el cáncer con la nutrición se detectó sobre un total de 643 pacientes con CaP un mayor riesgo de diagnóstico y mayor agresividad si las cifras de testosterona libre estaban disminuidas [31].

Yamamoto et al. también en 2007 afirmaron en su serie de 272 operados de cirugía radical prostática por cáncer que los niveles de testosterona total inferiores a 300 ng/dl eran predictores de mayor recidiva bioquímica [32].

Otras dos publicaciones asocian un peor Gleason en la pieza quirúrgica con un nivel de testosterona inferior a 240-300 ng/dl [33-34].

Un estudio realizado por Alsharif et al. (2012) en 109 pacientes de etnia zulú con CaP [35] relacionó los niveles de testosterona libre inferiores a 2,5 pg/ml con un PSA más elevado, peor Gleason y mayor enfermedad extraprostática y metastásica.

Durante el periodo 2007-2009 García-Cruz et al. [36] analizaron la edad, PSA total y libre, densidad de PSA, SHBG, testosterona total, testosterona libre, estadio clínico, Gleason y porcentaje de tumor en la biopsia en 137 varones diagnosticados de CaP. Publicaron los resultados en 2012 afirmando que tenían peor pronóstico los pacientes con testosterona total disminuida.

3.5 Factores pronósticos preoperatorios.

La evaluación del riesgo de CaP es esencial para identificar tanto a los hombres con alto riesgo de mortalidad por cáncer que requieren tratamiento agresivo, a menudo multimodal, como a los que están en riesgo relativamente bajo y podría estar indicado no realizar ningún tipo de tratamiento, evitando el impacto potencial de la terapia en la calidad de vida [37]

Actualmente la severidad del CaP previa a decidir el tratamiento más adecuado se valora a partir de varios parámetros, escalas y nomogramas que nos ayudan a conocer el posible pronóstico de la enfermedad. Estas clasificaciones y nomogramas no son exactas por lo que el estudio de nuevas variables o marcadores puede mejorar nuestro conocimiento de la enfermedad:

- *Clasificación TNM de la Urology Interagency Coordinating Committee [38]:* se utiliza para conocer la extensión del tumor. La T es inicialmente clínica y se define por el tacto rectal y las imágenes de ecografía:

- T (tumor primario)

- ▶ Tx: no se puede evaluar el tumor primario.

- ▶ T0: no hay evidencia de tumor primario.

- ▶ T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

- T1a; Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

- T1b; Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido resecado.

- T1c; Tumor identificado mediante biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).

- ▶ T2: Tumor confinado en la próstata.

- T2a; El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

- T2b; El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

- T2c; El tumor abarca ambos lóbulos.

- ▶ T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.

- T3a; Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

- T3b; Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

- ▶ T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

- N (ganglios linfáticos regionales)
 - ▶ Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
 - ▶ N1: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
 - ▶ N2: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

- M (metástasis a distancia)
 - ▶ Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
 - ▶ M0: No hay metástasis a distancia.
 - ▶ M1: Metástasis a distancia.
 - M1a; Ganglio/s linfático/s no regionales.
 - M1b; Hueso/s.
 - M1c; Otras localizaciones.

- *Escala de Gleason (modificada) de la biopsia* [39]: es el sistema más utilizado para estadificar el adenocarcinoma de próstata. Se basa en el patrón de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento del tumor a pequeño aumento. La puntuación de Gleason es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. Es el factor pronóstico de respuesta al tratamiento más fuerte:

- *Grado 1*: glándulas uniformes, únicas con escaso estroma entre ellas. No se observa infiltración.
- *Grado 2*: similar a grado 1, las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células.
- *Grado 3*: el tumor infiltra por dentro y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas, siendo de tamaño más pequeño las glándulas que en los grados anteriores.

- *Grado 4*: infiltración del estroma que se extiende entre las glándulas normales. Existe una fusión de las glándulas.
 - *Grado 5*: el tumor infiltra, forma etapas difusas, sin apreciarse formación de glándulas.
- *Escala de D'Amico* [40]: clasifica los pacientes en grupos de riesgo de recidiva a los 5 años tras cirugía o radioterapia basado en el estadio clínico.
- *Bajo riesgo*: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml.
 - *Riesgo intermedio*: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).
 - *Alto riesgo*: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.
- *Nomograma de Briganti* [41]: nos indica que pacientes son subsidiarios de linfadenectomía por alta probabilidad de afectación linfática del CaP. Actualmente es el único nomograma validado externamente y basado en linfadenectomías extendidas (las indicadas en el momento actual).

3.6 Factores pronósticos tras prostatectomía radical.

Entre los factores pronósticos tras realización de prostatectomía radical destacan por un lado los datos de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica y por otro la recidiva bioquímica.

- **Márgenes positivos**; Se define margen quirúrgico positivo en la pieza de prostatectomía radical como la extensión del tumor hasta la superficie externa de la pieza resecada, que se manifiesta en el examen microscópico por el contacto de las células tumorales con la superficie de la glándula pintada por el anatomopatólogo con tinta china [42].
- **TNM**; mencionado anteriormente. Al realizar la prostatectomía radical, la próstata extirpada constituye la T patológica.
- **Escala de Gleason**.

- Recidiva bioquímica: se define recidiva bioquímica aquella con un PSA postoperatorio mayor de 0,4 ng/ml o dos valores consecutivos por encima de 0,2 ng/ml.

3.7 Nuevos marcadores; distancia anogenital y ratio digital 2D:4D.

- Distancia anogenital (AGD) (Figura 1 y 2)

La distancia anogenital (AGD), definida como la distancia desde el centro del ano hasta los genitales (AGD_{AP} : medida desde la inserción dorsal del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano, y AGD_{AS} : medida desde la base posterior del escroto al borde superior del ano), es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios, siendo en promedio el doble de larga en machos respecto a hembras [43]. Estudios en modelos animales han demostrado que la AGD se determina en útero y persiste durante la vida adulta, como un reflejo de la androgenicidad del medio ambiente prenatal [44-45]. Además, es un indicador sensible de la exposición a andrógenos prenatales durante la ventana de desarrollo de la masculinización [43-47].

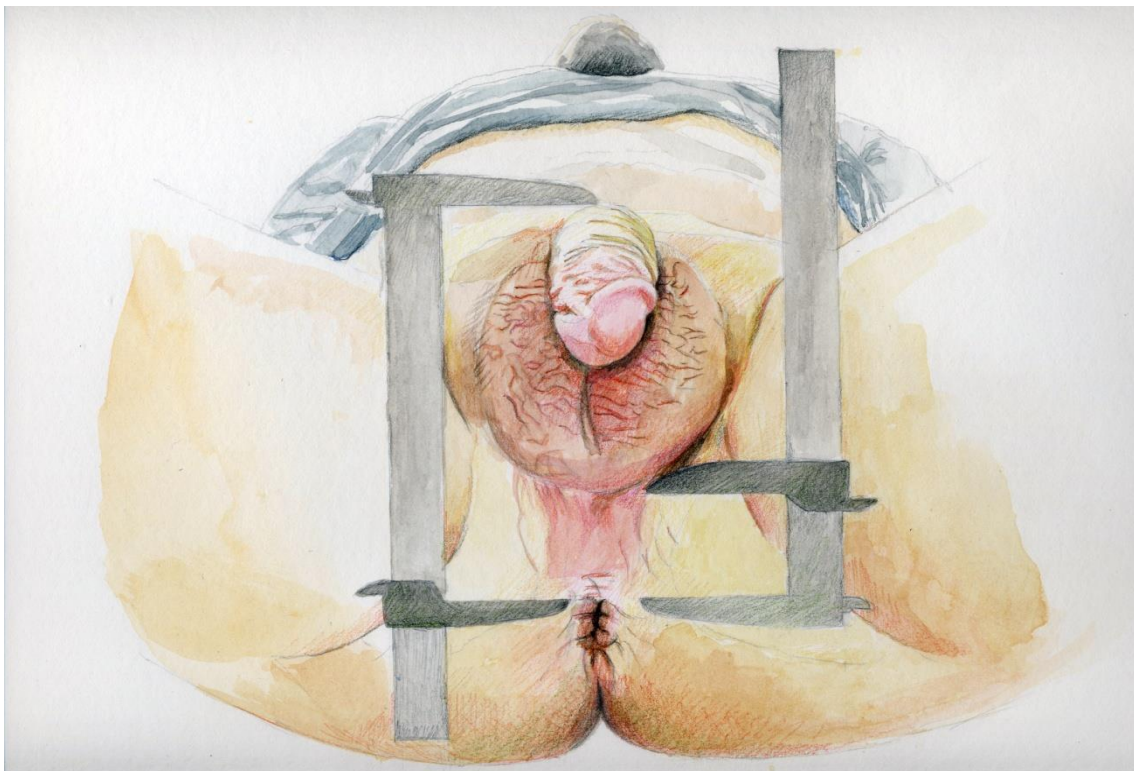


Figura 1: A la izquierda de la imagen; medida desde la inserción posterior del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano (AGD_{AP}). A la derecha de la imagen; medida desde la base posterior (primer pliegue) del escroto al borde superior del ano (AGD_{AS}). Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas.



Figura 2: Posición de litotomía con las piernas a 45° respecto al torso confirmado con una regla de escuadra. Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas.

En humanos, se ha visto que la exposición prenatal a disruptores endocrinos está relacionada con la alteración de la AGD en la descendencia masculina [48]. Eisenberg y colaboradores [49-50] han descrito una AGD acortada en pacientes con hipospadias y criptorquidia. En general, sólo unos pocos trabajos han explorado la AGD en varones adultos, y la mayoría han estudiado las asociaciones entre AGD y parámetros reproductivos [51-52]. Así, una AGD acortada en varones (como marcador prenatal de bajos niveles de testosterona) se ha asociado con una peor calidad seminal e infertilidad [53-54]. Tanto en hombres como en mujeres se ha visto una relación entre las concentraciones de testosterona sérica y la AGD [52,55], mostrando una AGD alargada conforme aumentan los niveles séricos de testosterona.

Como hemos visto la glándula prostática es hormonosensible, su tamaño aumenta conforme aumentan los niveles de testosterona [56]. Los niveles de testosterona sérica se asocian con la incidencia [57], gravedad [21-22], y el pronóstico del cáncer de próstata (CaP) [22]. Hasta el momento no se han realizado estudios en pacientes con CaP para conocer la relación entre la AGD y la agresividad y pronóstico del tumor, aunque sí existe un trabajo que relaciona la AGD y el riesgo de CaP [58].

- Ratio 2D:4D (Figura 3)

El cociente entre la longitud del segundo y cuarto dedo (2D:4D) de la mano es un rasgo de dimorfismo sexual, presentando los hombres una ratio menor que las mujeres [59].



Figura 3: Para la medición de la longitud de los dedos se utilizaron los de la mano derecha colocándolos planos en el borde de una mesa, con la palma posicionada en un ángulo de 100-120° en relación con los dedos. Todas las medidas se tomaron por duplicado para aumentar la precisión usando un pie de rey digital. La medición abarcaba desde la base de la falange proximal hasta el extremo de la falange distal tanto en el cuarto como en el segundo dedo de la mano derecha. Foto original adaptada del trabajo de Auger J y Eustache (2011) [60].

Varios estudios de cohortes [61,62] y un meta-análisis [63] han mostrado que la diferencia de género en la ratio de los dedos se asocia con la exposición de andrógenos prenatales. El cociente 2D:4D está inversamente relacionado a la exposición intrauterina de testosterona y directamente relacionado a la de estradiol [61]. Existe evidencia afirmando que la ratio 2D:4D podría ser un marcador válido para los niveles hormonales del adulto (andrógenos y estrógenos) [62], aunque esta hipótesis es controvertida [63]. Por esta razón, el cociente 2D:4D se ha utilizado como un biomarcador no invasivo y retrospectivo para la exposición prenatal de andrógenos, y se ha correlacionado con una amplia gama de enfermedades como el autismo [64], así como la cognición visoespacial y la orientación sexual [65].

Se ha estudiado la relación entre el cociente 2D:4D con la actividad del receptor androgénico y la repetición del triplete CAG en el gen de dicho receptor. Una disminución del triplete CAG se relacionó con un aumento del riesgo de CaP [66-67] y de hiperplasia benigna de próstata [68-69].

Sólo unos pocos estudios han investigado si la ratio 2D:4D se asocia con el CaP [70-72] y han sugerido que el cociente de dígitos podría ser un predictor de la presencia de esta enfermedad. Un estudio encontró que los pacientes con un cociente más bajo presentaban un riesgo aumentado de PSA elevado y por lo tanto un mayor riesgo de CaP en la biopsia [70]. Otro estudio no descartaba la existencia de una relación inversa entre el cociente y el riesgo de CaP [71]. Por último, García- Cruz y colaboradores [72] concluyeron en su trabajo que un cociente 2D:4D bajo sería un factor protector del CaP, señalando que la elevada exposición intrauterina de testosterona podría estar relacionada con menor probabilidad de CaP en la vida adulta. En definitiva, observamos una discrepancia entre los resultados publicados obtenidos por los distintos autores.

Aunque la asociación entre el cociente 2D:4D y la presencia de CaP se ha estudiado, existen pocos datos sobre la relación entre el cociente 2D: 4D y la gravedad del CaP [73-74].

4. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

4.1 Objetivos generales y específicos

El objetivo general de este estudio es analizar la relación entre los marcadores indirectos de entorno androgénico prenatal (AGD y ratio 2D:4D) y la gravedad del CaP previa a la cirugía y tras esta.

Los objetivos específicos son:

1. Analizar la relación entre la AGD y la gravedad del CaP previa al tratamiento quirúrgico.
2. Analizar la relación entre la AGD y el pronóstico del CaP.
3. Analizar la relación entre ratio 2D:4D y la severidad preoperatoria del CaP.

4.2 Resumen global de los resultados y conclusiones finales

1. En el análisis sin ajustar, la AGD_{AS} fue mayor para los hombres con el sumatorio de Gleason más alto ($p = 0.015$), y con el grupo de mayor riesgo de la escala de D'Amico ($p = 0.048$). En el análisis ajustado por IMC se obtuvieron resultados casi idénticos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los análisis con AGD_{AP}.

Conclusión: Este es el primer estudio que aborda la asociación entre la gravedad del CaP y un marcador de exposición a andrógenos en el útero. Concluimos que los pacientes con AGD_{AS} alargadas tenían una mayor gravedad del cáncer antes de la cirugía. Nuestros hallazgos, de ser confirmados por otros estudios, proporcionarían información adicional útil para evaluar el riesgo de gravedad en los pacientes con CaP. Sería necesario realizar más investigaciones que incorporen pacientes de diferentes entornos y con diferentes protocolos de reclutamiento.

2. La AGD_{AP} sin ajustar y ajustada no se asoció significativamente con ninguna de las variables de severidad y pronóstico del CaP. No obstante, si se observó

una asociación entre AGD_{AS} ajustada y sin ajustar, y los indicadores de severidad, observándose una asociación positiva significativa de los valores de AGD_{AS} con la recidiva bioquímica (P, tendencia=0,019) y con los márgenes positivos (P, tendencia=0,037) y una asociación cercana a la significación estadística con el estadio localmente avanzado (T3-4) (P, tendencia=0,056). Así pues, existen 2,5 veces más de posibilidades de tener una AGD_{AS} alargada (>28,1 mm) en pacientes con recidiva bioquímica con respecto a los que no la tuvieron. También existen 2,8 veces más posibilidades de tener una AGD_{AS} alargada (>28,1 mm) en pacientes con márgenes positivos que en los que tienen márgenes libres de tumor. Posteriormente se realizó un análisis para conocer la relación entre la AGD con la recidiva bioquímica eliminando la influencia de los márgenes mediante ajuste, evidenciándose una asociación estadísticamente significativa entre AGD_{AS} y la recidiva bioquímica. Conclusión: Los pacientes con una AGD_{AS} alargada presentaban una pieza quirúrgica de mayor severidad y un peor pronóstico de CaP.

3. Se muestra una asociación entre la ratio 2D:4D y las características clínicas preoperatorias de nuestros pacientes, observándose una correlación positiva significativa entre la ratio 2D:4D y el PSA preoperatorio (p=0,023) y con el porcentaje de cilindros afectados (p=0,05).

También se realizó regresión lineal simple con la ratio 2D:4D. Los coeficientes de regresión resultaron significativamente positivos, por lo que se objetivó la influencia de la ratio en el PSA preoperatorio (p=0,033, coeficiente de regresión 0,203) y en el porcentaje de cilindros afectados (p=0,035, coeficiente de regresión 0,195).

Conclusión: Los pacientes con menor ratio 2D:4D presentaron una mayor severidad prequirúrgica del CaP en forma de niveles elevados de PSA y mayor carga tumoral en la biopsia.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):481-8
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics. 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2): 71-96.
- [3] Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*. 2003;54(3):238-47.
- [4] Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-68.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
- [6] Sterbis JR, Chen Y, Cullen, McLeod DG, Brassell SA. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*. 2011 Jul;78(1):110-5.
- [7] Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, Amling CL et al. Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2202-9.
- [8] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1894-903.
- [9] Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2008 May 6;98(9):1574-81.
- [10] Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jan 5;92(1):61-8.

- [11] Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Feb;106(2):djt430.
- [12] Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer.* 2005 Nov 20;117(4):667-9.
- [13] Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jun 8;103(11):876-84.
- [14] McNEal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):619-33.
- [15] Hricak H, Dooks GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Jan;148(1):51-8.
- [16] Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology.* 2006 Jun;239(3):784-92.
- [17] Robert A, Ian MT, Elizabeth AP, Eric AK. Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata. Alan JW, Louis RK, Andrew CN, Alan WP, Craig AP, editores. *Campbell-Walsh. Urología. Vol 3. 10º ed. Editorial médica panamericana; 2015. p 2726-2747.*
- [18] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:215-24.
- [19] Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2673-8.
- [20] Makridakis N, Akalu A, Reichardt JK. Identification and characterization of somatic steroid 5alpha-reductase (SRD5A2) mutations in human prostate cancer tissue. *Oncogene.* 2004 Sep 23;23(44):7399-405.

- [21] Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, Longo DL, Metter EJ, Carter HB. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *BJU Int.* 2010;105:824–29.
- [22] Porcaro AB, Petroziello A, Brunelli M, De Luyk N, Cacciamani G, Corsi P et al. High testosterone preoperative plasma levels independently predict biopsy Gleason score upgrading in men with prostate Cancer undergoing radical prostatectomy. *Urol Int.* 2016;96(4):470-8.
- [23] Salonia A, Abdollah F, Capitanio V, Gallina A, Stuardi A, Zani G et al. Preoperative sex steroids are significant predictors of early biochemical recurrence after redical prostatectomy. *World J Urol.* 2013;31:275-80.
- [24] Haaplainen R, Rannikko S, Alfthan O, Adlercreutz H and the Finnprostate Group. Pretreatment plasma levels of testosterone and sex hormone binding globulin capacity in relation to clinical staging and survival in prostatic cancer patients. *Prostate.* 1988;12:325-32.
- [25] Akumabor PN. Is pre-treatment testosterone a prognostic factor in prostate cancer? *Cent Afr Med.* 1993;39:170-2.
- [26] Ribeiro M, Ruff P, Flakson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:605-8.
- [27] Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.* 2000;163:824-7.
- [28] Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate.* 2001;47:52-8.
- [29] Tloken C, Da Ros C, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bag prognosis in prostate cancer. *J Urol.* 2005;174;2178-80.

- [30] Sekine Y, Ito K, Yamamoto T, Nakazato H, Shibata Y, Hatori M et al. Pretreatment total testosterone levels in patients with prostate cancer in the past two decades in Japan. *Cancer Detect Prev.* 2007;31:149-53.
- [31] Travis RC, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Rinaldi S et al. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2007;121:1331-8.
- [32] Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52:696-701.
- [33] Xylinas E, Ploussard G, Durand X, Fabre A, Salomon L, Allory Y et al. Low pretreatment total testosterone (<3ng/ml) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. *BJU Int.* 2011;107:1400-3.
- [34] Dia N, Qu Y, Kong Y, Ye D, Yao X, Zhang S et al. Low pretreatment serum total testosterone is associated with a high incidence of Gleason score 8-10 disease in prostatectomy specimens: data from ethnic Chinese patients with localized prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110:667-72.
- [35] Alsharif MM, Kahie A, Conradie M, Goad EA, Fourie T. Association between low serum free testosterone and adverse prognostic factors in men diagnosed with prostate cancer in KwaZulu- Natal. *S Afr J Surg.* 2012;50:40-2.
- [36] García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Peri L, Izquierdo L, Musquera M et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012;110:541-6.
- [37] Cooperberg M, Hilton J, Carroll P. The CAPRA-S Score. A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer.* 2011;117(22): 5039-46
- [38] Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009 Dec;243-248.

- [39] Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology, ISUP Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol.* 2005; 29:1228–42
- [40] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
- [41] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480–87.
- [42] Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH. *Sternberg's diagnostic surgical pathology.* Lippincott Philadelphia. Williams & Wilkins, 2004, p.x-y. Vol 2.
- [43] Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1786-90.
- [44] Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35:330-9.
- [45] Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, Lambright C, Furr J, Vandenberg JG et al. A mixture of the “anti-androgens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biolreprod.* 2004;71:1852–61.
- [46] Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010;33:279-87.

- [47] Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C and Grady R. Measurement and correlates of ano-genital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl.* 2010;33(2):317-23.
- [48] Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S, le Bizec B, Antignac JP, Morvan ML et al. Human anogenital distance: an update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod.* 2016;31(2):463–72.
- [49] Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE and Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1577–80.
- [50] Jain VG and Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2343–49.
- [51] Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH and Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia.* 2016;48:3–10.
- [52] Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE and Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol.* 2012;187:594-98.
- [53] Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F and Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):958-63.
- [54] Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R and Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. *PLoSOne.* 2011;6(5):e18973.
- [55] Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2014;121:1359–64.
- [56] Huggins C and Clark PJ. Quantitative studies of prostatic secretion: The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs. *JEM.* 1940;72:747-62.

- [57] Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostatespecific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int.* 2016; 118(5):731-741.
- [58] Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110:e707-10.
- [59] Phelps VR. Relative index finger length as a sex influenced trait in man. *Am J Hum Genet.* 1956;4:72–89.
- [60] Auger J, Eustache F. Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients. *Int J Androl.* 2011 Aug;34(4 Pt 2):e49-58.
- [61] Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77:23–28.
- [62] García-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, Ribal MJ, Alcaraz A. Second to fourth digit ratio, adult testosterone level and testosterone deficiency. *BJU International.* 2012;109(2):266- 71.
- [63] Honekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol.* 2010;22:619–630.
- [64] Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:160–164.
- [65] Collaer ML, Reimers S, Manning JT. Visuospatial performance on an internet line judgment task and potential hormonal markers: sex, sexual orientation, and 2D:4D. *Arch Sex Behav.* 2007;36:177–192.
- [66] Giovannucci E. Is the androgen receptor CAG repeat length significant for prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11 (10 Pt 1):985–6.
- [67] Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997;57(6):1194 – 8.

- [68] Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Gann PH, Hennekens CH et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *Prostate*. 1999;39(2):130–4.
- [69] Roberts RO, Bergstralh EJ, Cunningham JM, Hebbing SJ, Thibodeau SN, Lieber MM et al. Androgen receptor gene polymorphisms and increased risk of urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):269–76.
- [70] Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int*. 2011;107:591–596.
- [71] Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer*. 2011;105(3):438-40.
- [72] García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Ribal MJ, Vilaseca A, Gosálbez D et al. Higher second fourth digit ratio predicts higher incidence of prostate cancer in prostate biopsy. *Arch Esp Urol*. 2012;65(9):816-21.
- [73] Waters M, Rebholz CM, Wood B, Kuske A, McIntyre M, Sartor O. Second to fourth digit ratio and prostate cancer severity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(1):107-10.
- [74] Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: its relationship with core cancer volume and Gleason score in prostate biopsy. *Int Braz J Urol*. 2012;38(5):611-9.

6. COPIA DE TRABAJOS PUBLICADOS

*Anogenital Distance, a Biomarker of Prenatal Androgen Exposure Is Associated With
Prostate Cancer Severity*

Artículo: Anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen exposure is associated with prostate cancer severity

Revista: Prostate. 2017 Mar;77(4):406-411.

Abstract:

Background: Anogenital distance (AGD), the distance from the centre of the anus to the genitals, is a sexually dimorphic phenotype in mammals. Experimental studies have shown that AGD is a biomarker of prenatal androgen exposure during the masculinisation period of development. The aim of this study is to assess the relationship between anogenital distance (AGD), as an indirect marker of prenatal hormonal environment, and prostate cancer (PCa) severity.

Materials: We conducted a cross-sectional study with a total of 120 PCa patients with confirmed biopsy of the tumour from April 2007 to July 2015. Two variants of the anogenital distance were assessed, from the anus to the posterior base of the scrotum (AGD_{AS}) and to the cephalad insertion of the penis (AGD_{AP}). We compared differences in groups to evaluate the association between AGD measurements and severity of the preoperative biopsy and clinical scores.

Results: Longer AGD_{AS} was significantly associated with the highest Gleason score ($P=0.015$) and D'Amico nomogram ($P=0.048$). In contrast, no statistical differences were found in the AGD_{AP} and severity of the preoperative biopsy.

Conclusions: These findings are consistent with the hypothesis that a higher prenatal androgen exposure is associated with higher severity of PCa.

Dirección URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.23279/abstract>

Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata.

Artículo: Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata.

Revista: Archivos Españoles de Urología.

Abstract:

Objective: Anogenital distance (AGD), the distance from the centre of the anus to the genitals, is a sexually dimorphic phenotype in mammals. Several experimental studies have demonstrate that AGD is a biomarker of prenatal androgen exposure during the masculinisation period of development. The objective of this study was to assess the relationship between AGD (as an indirect marker of prenatal hormonal environment) and severity of the surgical specimen and prostate cancer (PCa) prognosis.

Material and methods: We conducted a cross-sectional study with a total of 119 PCa patients with confirmed biopsy of the tumour. Every participant underwent a physical examination where two variants of the AGD were assessed, a) from the anus to the cephalad insertion of the penis (AGD_{AP}) and b) to the posterior base of the scrotum (AGD_{AS}). To assess the association between both AGD and severity and PCa prognosis multiple logistic regression analysis was used.

Results: Longer AGD_{AS} was significantly associated with biochemical recurrence and affected margins of the surgical specimen (OR: 2.5; IC 95%:1.2-5.5, and 2.8; IC 95%: 1.1-7.5, respectively).

Conclusions: Our findings suggest that a higher prenatal androgen exposure, resulting in a longer AGD, is associated with worse prognosis of PCa.

Dirección URL: <http://aeurologia.com/>

Relación entre ratio digital (2D:4D) y severidad preoperatoria del cáncer de próstata.

Artículo: Relación entre ratio digital (2D:4D) y severidad preoperatoria del cáncer de próstata.

Revista: Revista Colombiana de Urología.

Abstract:

Objective: Digit ratios, especially 2D:4D ratio, is a marker for prenatal androgen exposure that shows sexual dimorphism in mammals, being lower in men than in women. The aim of this study was to assess the associations between the 2D:4D ratio (as an indirect marker for prenatal androgen environment) and preoperative severity of prostate cancer (PCa).

Material and Methods: This is a cross-sectional study of 118 operated PCa patients with confirmed biopsy of the tumor recruited between April 2007 and July 2015. All subjects underwent a physical examination, and the length from the bases of the second or fourth proximal phalanxes to the tips of the corresponding distal phalanxes on the right hand were measured. Associations between 2D:4D ratio and markers of PCa preoperative severity were evaluated using mean test scores, Spearman correlations and simple linear regression.

Results: 2D:4D ratio was statistically significantly associated with preoperative PSA levels ($p=0.023$) and the percentage of biopsy cylinders affected ($p=0.05$).

Conclusions: Our results suggest that higher prenatal androgen exposure, reflecting a lower 2D:4D ratio, may be associated with higher preoperative severity of PCa.

Dirección URL: <http://www.urologiacolombiana.com/>