



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Distancia Anogenital y Cáncer de Próstata:
Calidad de las Medidas y Asociaciones**

D. Julián Oñate Celdrán

2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Distancia anogenital y cáncer de próstata: calidad de las medidas y asociaciones.

D. Julián Oñate Celdrán

Directores

Jaime Mendiola Olivares

Alberto Manuel Torres Cantero

A mis padres, por haberme hecho llegar hasta aquí.

A Teresa, por acompañarme en el camino.

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	1
1.1. Resumen.....	1
1.2. Summary.....	3
2. INFORMACIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES.....	5
3. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	8
3.1. Anatomía de la próstata.....	8
3.2. Funcionamiento endocrino de la próstata.....	9
3.3. Cáncer de próstata.....	11
3.3.1. Epidemiología.....	11
3.3.2. Factores de riesgo y progresión.....	12
3.3.3. Diagnóstico clínico.....	15
3.3.4. Histología del cáncer de próstata.....	16
3.3.4.1. Grado histológico. <i>Gleason score</i>	16
3.4. Ambiente androgénico prenatal.....	18
3.5. Distancia anogenital.....	21
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
5. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS.....	37
5.1. Objetivos generales y específicos.....	37
5.2. Resumen global de los resultados y conclusiones finales.....	37
6. COPIA DE TRABAJOS PUBLICADOS.....	40

1. RESUMEN

1.1. Resumen

La distancia anogenital (AGD) es la distancia comprendida entre el ano y los genitales. Se trata de un dimorfismo sexual característico de mamíferos placentarios. La AGD, tal y como han establecido estudios experimentales, viene determinada de forma prenatal y persevera durante la vida adulta. La AGD es un biomarcador de la exposición a andrógenos a la que está sometido el feto en el periodo conocido como ventana crítica de crecimiento genital. Una AGD alargada implicaría una mayor exposición a andrógenos en el periodo prenatal. De esta manera, la AGD podría servir como referencia de la actividad andrógena intrauterina.

Tanto la próstata como las neoplasias malignas que de ella se derivan son altamente dependientes del ambiente androgénico. En esta línea, ya existen trabajos que intentan relacionar la AGD con el riesgo de padecer cáncer de próstata en la edad adulta.

Para alcanzar nuestros objetivos hemos realizado un estudio de casos y controles (n=260) con casos prevalentes e incidentes con cáncer de próstata (n=125) y controles (n=135) en población de la Región de Murcia que se identificaron desde el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía. Se realizaron, sobre cada participante, medidas de AGD en 2 variantes: desde la inserción dorsal del pene hasta el margen superior del ano (AGD_{AP}) y desde el primer pliegue escrotal hasta el margen superior del ano (AGD_{AS}). Para comprobar la reproducibilidad y fiabilidad de las medidas de AGD se tomaron las mismas en dos posiciones distintas: posición de litotomía y con las piernas en posición de la rana. Para la comparación de

ambas posiciones se utilizó análisis de la varianza (ANOVA), coeficiente de correlación intraclase y gráficas de dispersión y Bland-Altman. Para establecer el nivel de asociación entre AGD y cáncer de próstata se utilizó la T de Student, Ji cuadrado y regresión logística múltiple. Para determinar la validez de la AGD como variable diagnóstica se utilizaron la T de Student, U de Mann-Whitney, Ji cuadrado y curvas ROC.

En el primer trabajo los coeficientes de correlación intraclase fueron ≥ 0.80 , lo que sugiere una buena correlación entre ambos métodos. Las medidas de AGD_{AS} fueron significativamente más cortas con las piernas en posición de la rana que en litotomía ($p < 0.001$), pero no se observó diferencia inter-examinador. Para las medidas de AGD_{AP} no se observaron diferencias entre las dos posiciones, ni inter-examinador.

En el segundo trabajo los varones con AGD_{AP} y AGD_{AS} en el tercil inferior comparados con el tercil superior, mostraron más riesgo de padecer cáncer de próstata: OR: 2,6 (IC 95% 1,2-5,6) y OR: 3,2 (IC 95% 1,5-6,9), respectivamente.

En el tercer trabajo para AGD_{AP} y AGD_{AS} se obtuvieron las AUC más altas (0,69; IC95%: 0,60-0,78 y 0,69; IC95%: 0,61-0,77) para el subtipo Gleason = 7 con ambas medidas AGD con un corte óptimo de 125 mm y 42,3 mm para AGD_{AP} y AGD_{AS}, respectivamente.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que las medidas de AGD, independientemente de la posición en que se tomen, son fiables y reproducibles. Se observa una asociación que determina que AGD más cortas, en sus dos variantes, se asocian con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata. Si bien la precisión de las medidas de AGD como herramienta diagnóstica de cáncer de próstata no es tan alta como desearíamos, su adición a otras determinaciones ya existentes como PSA y tacto rectal, podrían aumentar la capacidad diagnóstica y discriminativa de éstas.

1.2.Summary

The anogenital distance (AGD) is the distance between the anus and the genitals. It is a characteristic sexual dimorphism of placental mammals. The AGD, as experimental studies have established, is determined prenatally and perseveres throughout adult life. The AGD is a biomarker of androgenic exposure to which the fetus is subjected in the period known as the critical window of genital growth. A longer AGD implies greater exposure to androgens in the prenatal period. Therefore, AGD could serve as a reference for intrauterine androgenic activity.

Both the prostate and prostatic malignant neoplasms are highly dependent on the androgenic environment. There are studies that try to relate the anogenital distance and the risk of developing prostate cancer in adulthood.

To reach our objectives we carried out a case-control study ($n = 260$) with prevalent and incidents cases of prostate cancer ($n = 125$) and controls ($n = 135$) in a population of the Region of Murcia that were identified from the Urology Department of the General University Hospital Reina Sofía. We performed, on each participant, two AGD measurements: from the dorsal insertion of the penis to the upper margin of the anus (AGD_{AP}) and from the first scrotal fold to the upper margin of the anus (AGD_{AS}). To check the reproducibility and reliability of the AGD measurements, they were taken in two different positions: lithotomy position and frog-legged position. For the comparison of both positions, analysis of variance (ANOVA), intraclass correlation coefficient and scatter and Bland-Altman plots were used. To establish the association between AGD and prostate cancer, Student's T, Chi-square and multiple logistic regression were used. To determine the accuracy of the AGD as a

diagnostic tool, Student's T, Mann-Whitney's U, Chi-square and ROC curves were used.

In the first article, the intra-class correlation coefficients were ≥ 0.80 , which suggests a good agreement between both methods. For AGD_{AS} the frog-legged position showed significantly and consistently shorter values compared to the lithotomy position ($p < 0.001$) but no differences by the examiners were found, nor was an interaction between both factors. For AGD_{AP} measures, we saw no significant effects of the examiner, method, nor interaction.

In the second article, men with AGD_{AP} and AGD_{AS} in the lower tertile compared with the upper tertile showed a significant higher risk of prostate cancer: OR: 2.6 (95% CI: 1.2-5.6) and OR: 3, 2 (95% CI: 1.5-6.9), respectively.

In the third article the highest AUC for AGD_{AP} and AGD_{AS} were obtained for the subtype Gleason = 7 with both AGD measures (0.69, 95% CI: 0.60-0.78 and 0.69, 95% CI: 0.61-0.77) with an optimal cut of 125 mm and 42.3 mm for AGD_{AP} and AGD_{AS} , respectively.

In conclusion, our results suggest that AGD measures, regardless of the position in which they were taken, are reliable and reproducible. Men with shorter AGD, both AGD_{AS} and AGD_{AP} , had a higher risk of prostate cancer. Although the accuracy of the AGD measurements as a diagnostic tool for prostate cancer is not high enough to be used independently, its addition to other existing measurements such as PSA and digital rectal examination could increase the diagnostic and discriminative capacity of these markers.

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 es el *Journal Citation Reports* (JCR):

Las publicaciones que componen esta tesis son:

Artículo 1:

Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Areñese-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Fontana-Compiano LO, Eisenberg ML, Swan SH, Torres-Cantero AM. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4:626-31.

Información y criterios de calidad:

Andrology. ISSN: 2047-2927

Manuscrito recibido el 12 de febrero 2016; aceptado el 25 de marzo de 2016.

Factor de impacto (JCR, 2016): 2,427

Área temática y posición: *Andrology*; 2/5 (Q2).

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 analizar las diferencias entre distintos protocolos en la toma de medidas de distancia

anogenital. 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:

Oñate-Celdrán J, Arenal-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal. Archivos Españoles de Urología. 2018; in press.

Información y criterios de calidad:

Archivos Españoles de Urología. ISSN: 0004-0614

Manuscrito recibido el 7 de septiembre 2016; aceptado el 29 de noviembre 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 valorar las asociaciones entre la distancia anogenital y la presencia de 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:

Oñate-Celdrán J, Arenal-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Vilchez-Costas A, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata. Revista Internacional de Andrología. 2018; in press.

Información y criterios de calidad:

Revista Internacional de Andrología. ISSN: 1698-031X

Manuscrito recibido el 5 de octubre de 2017; aceptado el 5 de marzo de 2018.

Factor de impacto (JCR, 2016): 0,261

Área temática y posición: Andrology; 5/5 (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 valorar la distancia anogenital como herramienta diagnóstica en el 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. INTRODUCCIÓN GENERAL

3.1. Anatomía de la próstata

La próstata humana es un órgano exocrino que en condiciones normales tiene un volumen aproximado de 25 cc y un peso de unos 20 g. Tanto el tamaño como el peso tienen un crecimiento continuo a lo largo de la vida adulta del varón(1).

Está constituida por glándulas tubuloalveolares o tubulosaculares que secretan fluidos a la uretra prostática a nivel del veru montanum(1).

Se relaciona en su cara anterior con el plexo venoso prostático o de Santorini y la sínfisis pubiana. Posteriormente limita con la cara anterior del recto de la cual se separa por el tabique recto-vesical. En sus laterales se relaciona con tejido fibromuscular y con la porción lateral del plexo neurovascular prostático. La base o porción superior presenta un rodete que la divide en porción anterior o vesical y porción posterior o seminal. En la porción anterior encontramos el orificio de la uretra protática, rodeado por el esfínter interno de la uretra. En su porción posterior encontramos las vesículas seminales y los conductos deferentes que a su vez confluyen en los conductos eyaculadores. En vértice prostático se localiza anterior al tabique recto-vesical y superior al plano medio del periné.

Clásicamente se distinguen cuatro zonas anatómicas en la próstata(1)(2):

- La zona periférica, que comprende el 70% de la masa de la próstata glandular. Es la porción más accesible al tacto rectal y el lugar de asiento del 80% de los tumores prostáticos(3).
- La zona anterior, continuación fibromuscular anterior de la zona periférica(3).

- La zona central, responsable del 25% de la masa de la próstata glandular donde anidan aproximadamente el 5% de los tumores prostáticos. En ella se unen los conductos deferentes y las vesículas seminales para formar los conductos eyaculadores(4).

- La zona transicional, que comprende el 5% de la próstata y es el origen de la hiperplasia benigna de la misma. En ella se localizan el 15% de los tumores prostáticos(4)

3.2. Funcionamiento endocrino de la próstata(5)

La próstata, como otros tejidos sexuales accesorios, recibe estimulación para su desarrollo, mantenimiento y función secretora de la presencia de ciertas hormonas y factores del crecimiento. Entre ellos la principal es la prohormona testosterona, que debe convertirse en la próstata en el andrógeno activo, la dihidrotestosterona (DHT). La testosterona se sintetiza en las células de Leydig de los testículos a partir de la pregnenolona por medio de una serie de reacciones reversibles. Sin embargo, una vez que la testosterona es reducida por la 5α -reductasa (5AR) en DHT, o en estrógenos por la aromatasa, el proceso es irreversible.

Se considera que andrógenos, estrógenos y esteroides suprarrenales tienen acción sobre diferentes tejidos y células del organismo, lo cual varía con el desarrollo y la edad. Esta variación comienza con el desarrollo embrionario y la diferenciación, continua con la impronta neonatal y prosigue con la pubertad, en el mantenimiento de la vida adulta y la senescencia posterior. Por lo tanto, la ablación de los andrógenos o el tratamiento con ellos tiene gran variedad de efectos fisiológicos que deben tenerse en consideración.

El hipotálamo libera la hormona conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Bajo estimulación de la LHRH, la hipófisis libera hormona luteinizante (LH) que se transporta hacia los testículos y actúa sobre las células de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. La mayoría de los estrógenos en el varón deriva de la conversión periférica de los andrógenos o estrógenos por medio de la aromatización. Los estrógenos “terapéuticos” exógenos, como el dietilestilbestrol, no actúan en forma directa bloqueando los efectos androgénicos sobre la próstata, sino de manera indirecta mediante el bloqueo de la función hipofisaria. Los estrógenos causan una retroalimentación negativa sobre la liberación de LH que reduce la señal sérica para la producción testicular de testosterona. Por lo tanto, actúan como una castración química eficaz.

Además de la testosterona, la glándula suprarrenal segrega un andrógeno débil, la androstenediona. Sin embargo, ésta no representa una vía principal porque, tanto en animales como en seres humanos, la castración conduce a una involución casi completa de la próstata, lo que significa que los andrógenos suprarrenales son insuficientes para estimular cualquier crecimiento significativo de la próstata. Del mismo modo que la testosterona sérica, la androstenediona puede sufrir aromatización que la convierte en estrona, un estrógeno. La superproducción de androstenediona, en ciertas formas de hiperplasia suprarrenal congénita, puede dar lugar a la estimulación del crecimiento prostático. No obstante, el papel de los andrógenos suprarrenales en el crecimiento prostático es menor.

La presencia de una fuente menor de andrógenos no testiculares condujo al concepto de bloqueo androgénico total en el cáncer de próstata. Esta es la base de la utilización de análogos de LHRH en combinación con antiandrógenos para bloquear la producción de andrógenos testiculares.

La prolactina es segregada por los lactotrofos sensibles a estrógenos de la hipófisis periférica y anterolateral. A menudo se ha propuesto que esta hormona intensifica el crecimiento inducido por los andrógenos, aunque a día de hoy no se ha podido demostrar su mecanismo de acción. En el momento actual no parece constituir un medio fundamental para regular el crecimiento prostático. Los estrógenos, en combinación con DHT, son estimulantes poderosos del crecimiento prostático. Con todo, se considera que la prolactina incrementa la captación de andrógenos en la próstata.

3.3. Cáncer de próstata

3.3.1. Epidemiología

El cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea más común en varones adultos añosos (> 70 años de edad) en Europa. Supone un importante problema de salud, especialmente en los países desarrollados.

La incidencia de esta patología es más alta en el norte y oeste de Europa (> 200 por cada 100.000 hombres). Sin embargo, las tasas en Europa oriental y meridional han mostrado un aumento continuo en los últimos años (6).

En general, durante la última década, la supervivencia media a 5 años ha sufrido un aumento progresivo del 73.4% en 1999-2001 al 83.4% en 2005-2007 (7).

El aumento de la esperanza de vida de los hombres afectados de cáncer de próstata asociado al aumento en la incidencia se traduce en un aumento de la carga económica que supone esta enfermedad en Europa. Se estima que el total de los costes económicos del cáncer de próstata en Europa superan los 8.430 millones de euros (8), gran parte de los cuales se producen en el primer año después del diagnóstico. En

países europeos con datos disponibles (Reino Unido, Alemania, Francia, Italia, España, Países Bajos), el gasto ascendió a 106,7-179 millones de euros para todos los pacientes diagnosticados en 2006.

3.3.2. Factores de riesgo y prevención

Estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte evidencia con respecto a la predisposición genética al cáncer de próstata en base, fundamentalmente, a dos factores; antecedentes étnicos e historia familiar (9)(10). Estudios de asociación sobre el genoma han identificado, al menos, 100 loci de susceptibilidad comunes que contribuyen a aumentar el riesgo de cáncer de próstata (11).

Una pequeña subpoblación de hombres con cáncer de próstata (alrededor del 9%) tiene cáncer de próstata hereditario, lo cual se define como tres o más parientes afectados, o al menos dos que hayan desarrollado la enfermedad de forma temprana, es decir, antes de los 55 años de edad (10). Más de 70 loci de susceptibilidad a cáncer de próstata, que explican aproximadamente el 30% de los casos de riesgo familiar para esta enfermedad, han sido identificados (12). Los pacientes con cáncer de próstata hereditario, por lo general, tienen un inicio de la enfermedad de seis a siete años antes que lo casos espontáneos (10).

La frecuencia del cáncer de próstata detectado de manera incidental en autopsia es aproximadamente la misma en diferentes regiones del mundo (13). Este hallazgo contrasta fuertemente con la incidencia del cáncer de próstata clínico, que varía ampliamente entre diferentes áreas geográficas, siendo más alta en Estados Unidos y el norte de Europa y más baja en el sudeste de Asia. Si los hombres japoneses pasan de Japón a Hawai, su riesgo de

padecer cáncer de próstata aumenta. Si se mudan a California, su riesgo aumenta incluso más, acercándose al de los varones estadounidenses (14).

Estos hallazgos indican que los factores exógenos afectan al riesgo de progresión del llamado cáncer de próstata latente al cáncer de próstata clínico. Factores como la dieta, el comportamiento sexual, el consumo de alcohol, la exposición a la radiación ultravioleta, la inflamación crónica (15)(16) y la exposición ocupacional se han discutido como etiológicamente importantes (16). El cáncer de próstata es un candidato ideal para medidas preventivas exógenas, como prevención dietética y farmacológica debido a las siguientes características específicas:

- alta prevalencia;
- larga latencia;
- dependencia endocrina;
- disponibilidad de marcadores séricos en la práctica clínica habitual (antígeno prostático específico [PSA]);
- la lesión precursora histológica: neoplasia intraepitelial prostática (15).

Sin embargo, en la actualidad, no hay pruebas sólidas que sugieran que las intervenciones dietarias pueden reducir el riesgo de cáncer de próstata. Los datos de la Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) mostraron una débil correlación entre los niveles de factor de crecimiento insulínico-I (IGF-1) y la alta ingesta de proteínas en productos lácteos y el aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata (17). El resultado del ensayo de prevención de cáncer de próstata con selenio y vitamina E (SELECT) fue negativo y, por lo tanto, la vitamina E y el selenio no se recomiendan para la prevención del cáncer de próstata (18). De forma

similar, un metaanálisis de ocho ensayos controlados aleatorios que comparaban licopeno con placebo no identificó una disminución significativa en la incidencia de cáncer de próstata (19).

Se ha visto que el síndrome metabólico se asocia de manera débil y no significativa con el riesgo de padecer cáncer de próstata, pero las asociaciones varían en las distintas áreas geográficas. Entre los componentes individuales del síndrome metabólico [índice de masa corporal (IMC), disglucemia o dislipemia, elevación de triglicéridos, colesterol de lipoproteína de baja densidad baja (LDL)] sólo la hipertensión y el perímetro abdominal > 102 cm se asociaron con un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de próstata, aumentando el riesgo en un 15% y en un 56% respectivamente (20). Actualmente no hay datos que sugieran que la intervención médica reduzca el riesgo de padecer cáncer de próstata.

El papel de los fármacos en el desarrollo del cáncer de próstata está siendo estudiado. Un estudio reciente en hombres hipogonádicos que recibían suplementación de testosterona no mostró un aumento del riesgo de cáncer de próstata (21). Además, existen datos contradictorios sobre el uso del ácido acetilsalicílico o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la riesgo de padecer cáncer de próstata (22)(23).

El papel de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (5-ARI) sobre la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de próstata arroja resultados contradictorios. Aunque parece que los 5-ARI tienen un beneficio potencial para prevenir o retrasar el desarrollo de cáncer de próstata (aproximadamente un 25%, sólo para cáncer de próstata Gleason 6), esto debe sopesarse con el potencial aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado (24)(25).

Existen varios trabajos estudiando la correlación entre el uso de estatinas y la incidencia del cáncer de próstata. Un metaanálisis reciente y los resultados del estudio

REDUCE no confirmaron el efecto preventivo de las estatinas en el riesgo de padecer cáncer de próstata (20)(26).

En resumen, los factores hereditarios juegan un papel importante en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos pueden tener un impacto importante en el riesgo de progresión. Todavía no existe suficiente evidencia para recomendar cambios en el estilo de vida (como un consumo reducido de grasa animal o una mayor ingesta de frutas, cereales y vegetales) para disminuir el riesgo. Tales modificaciones de estilo de vida podrían estar asociadas con otros beneficios no específicos y, por lo tanto, deben alentarse.

3.3.3. Diagnóstico clínico

El cáncer de próstata generalmente se sospecha en base al tacto rectal y/o los niveles antígeno prostático específico (PSA) en sangre. El diagnóstico definitivo depende de verificación histopatológica de la neoplasia por medio de una biopsia de próstata o de muestras de resección transuretral de la próstata.

La mayoría de los cánceres de próstata se encuentran en la zona periférica y pueden detectarse mediante tacto rectal cuando el volumen es mayor de 0.2 ml. En aproximadamente el 18% de los casos, el cáncer de próstata se detecta sólo por un tacto rectal sospechoso, independientemente del nivel de PSA (27). Un tacto rectal sospechoso en pacientes con niveles de PSA menores de 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 5-30% (28). Un tacto rectal anormal está asociado con un mayor riesgo de alta puntuación en el índice de Gleason y es una indicación para la biopsia (29)(30).

El uso de PSA como marcador sérico revolucionó el diagnóstico del cáncer de próstata (31). El PSA no es específico de cáncer, por lo tanto, puede estar elevado en otras situaciones como la hipertrofia prostática benigna, prostatitis y otras condiciones no malignas. Como variable independiente, el PSA es mejor predictor de cáncer que el tacto rectal y la ecografía transrectal (32).

El PSA es una variable continua. Mayores niveles indican una mayor probabilidad de padecer cáncer de próstata, pero existen tumores de próstata que expresan niveles bajos de PSA sérico (33).

3.3.4. Histología del cáncer de próstata

El tumor maligno predominante en la próstata es el adenocarcinoma, que se origina, principalmente, en los acinos glandulares de la zona periférica. La mayoría de los cánceres de próstata son multifocales y, junto con el diagnóstico de malignidad, el número de cilindros afectados y la carga tumoral, el parámetro histológico más importante es el grado de Gleason.

3.3.4.1. Grado histológico. *Gleason score*

En la década de los setenta Donald F. Gleason introdujo en la práctica clínica el sistema de grados histológicos en el cáncer de próstata(34). Este sistema ha sufrido modificaciones en el tiempo, pero continúa siendo de uso preferente en la actualidad. En un primer momento constaba de cinco patrones morfológicos, numerados del 1 al 5. Estos cinco patrones debían combinarse en caso de tumores heterogéneos para dar lugar a un sumatorio de grado o *Gleason score* con valores que oscilaban entre el 2 y el 10, de manera que a mayor numeración, mayor agresividad y peor pronóstico.

El sistema original de grados ha sufrido modificaciones en 2005 y posteriormente en 2014(35)(36), adoptadas en sendas conferencias de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP). La consecuencia más relevante de estas sucesivas revisiones es que los patrones morfológicos 1 y 2 han dejado de utilizarse, por lo que los grados de Gleason constan de tan solo tres patrones (3, 4 y 5) y el sumatorio da valores que oscilan entre el 6 y el 10.

Sin embargo a pesar de las revisiones de 2005 y 2014, el *Gleason score* continúa teniendo deficiencias motivadas principalmente por:

- El Gleason 6 se puede malinterpretar y no considerarse un tumor de bajo riesgo, cuando lo es.
- El Gleason 7, ya sea 3 + 4 ó 4 + 3, se considera en el mismo grupo pronóstico cuando sabemos que es significativamente peor para el 4 + 3(37).
- Dentro de los tumores de alto riesgo (gleason 8-10), el Gleason 9-10 tiene mucho peor pronóstico que el Gleason 8(38).

Todas estas consideraciones llevaron al grupo de Epstein(39) a proponer un nuevo sistema clasificatorio diseñado desde el sumatorio de grados del sistema de Gleason modificado, que consta de cinco grupos pronósticos:

- Grupo grado 1: Gleason 6
- Grupo Grado 2: Gleason 7 (3 + 4)
- Grupo Grado 3: Gleason 7 (4 + 3)
- Grupo Grado 4: Gleason 8
- Grupo Grado 5: Gleason 9-10

Con este nuevo sistema clasificatorio se consigue segregar a los pacientes de forma más precisa en cinco grupos pronósticos con una probabilidad creciente y progresiva de recurrencia bioquímica a los 5 años de seguimiento.

3.4. Ambiente androgénico prenatal

El período de programación principal para el desarrollo de los genitales humanos comprende las primeras 5 a 18 semanas del embarazo, cuando las estructuras genitourinarias se diferencian bajo estímulos de señalización genética y hormonal(40)(41). La testosterona producida en los testículos fetales impulsa el desarrollo de los genitales masculinos normales, y su exceso en fetos femeninos puede conducir a la virilización(42). En ausencia de desarrollo testicular y de andrógenos tiene lugar el desarrollo genital externo femenino, comenzando el desarrollo ovárico de forma temprana durante la gestación(41)(42)(43). La producción de hormonas sexuales ocurre en los compartimentos materno, placentario y fetal, que trabajan de forma conjunta para lograr la homeostasis hormonal. La influencia de cada compartimiento cambia en los diferentes períodos gestacionales(40)(41)(44). El compartimento placentario no es completamente funcional en la producción de hormonas esteroideas hasta aproximadamente la semana 12 del embarazo, e incluso después, depende de precursores maternos y fetales para su producción (40)(41). Por lo tanto, las concentraciones de esteroides sexuales al principio del embarazo son el resultado de una unidad fetoplacentaria-materna combinada. Cuando el embarazo de un feto varón progresa, la producción de testosterona fetal es fundamentalmente testicular. Las máximas concentraciones de andrógenos se producen por las células de Leydig entre las semanas 15 a 18 de gestación (41)(45). Los estrógenos, mientras tanto, son de origen materno al principio del embarazo y más tarde se encuentran bajo control directo de la placenta fetal, con un aumento progresivo y constante a

partir de la semana 8 de la gestación gracias a la aromatización de andrógenos derivados de la glándula suprarrenal fetal (40)(41)(46). Cuando la producción endocrina fetoplacentaria-materna sufre una disrupción, el desarrollo reproductivo puede alterarse. Por ejemplo, condiciones genéticas tales como la hiperplasia suprarrenal congénita puede conducir a un aumento de las concentraciones de andrógenos y posterior virilización femenina(47). Distintas anormalidades genito-urinarias han sido descritas en neonatos nacidos de mujeres con mayor exposición a pftalatos (sustancias antiandrogénicas) (48). Actualmente, la exposición poblacional a algunos compuestos disruptores endocrinos es prácticamente ubicua (49). En modelos animales (roedores), algunos ésteres de pftalatos, como el di-2-etil hexil pftalato (DEHP), el dibutil pftalato (DBP) y el butil bencilo ftalato (BBzP), regulan negativamente la producción de testosterona fetal(50), lo que resulta en alteraciones en el tracto genito-urinario(51)(52)(53). Esto ha sido descrito como el "Síndrome de pftalatos" en ratas y demuestra que la exposición intrauterino a pftalatos durante la ventana de programación masculina ejerce un efecto tóxico directo sobre el testículo que conduce a disminución de la producción de testosterona y alteraciones tales como hipospadias y la criptorquidia(53)(54)(55). En humanos, la exposición al pftalatos durante el embarazo se ha asociado con alteraciones del desarrollo infantil mediadas por andrógenos, incluida la distancia anogenital (AGD) reducida(56)(57), una medida de la exposición fetal a andrógenos.

Estudios experimentales en animales han demostrado que la exposición durante el desarrollo fetal a disruptores endocrinos o a niveles perinatales elevados de estrógenos puede inducir una hiperplasia del epitelio prostático y cambios

morfológicos que reproducen las lesiones precancerosas en humanos (58). De esta forma surge la hipótesis del papel de los disruptores endocrinos en la patogenia del cáncer de próstata en humanos. Estudios previos sobre la influencia de determinadas sustancias químicas en el desarrollo de la próstata se han centrado fundamentalmente en mecanismos de acción estrogénicos, pero una temprana exposición a andrógenos también puede aumentar el riesgo de lesiones precancerosas en la próstata(59).

La exposición temprana a sustancias antiandrogénicas puede inducir a un síndrome de disgenesia testicular que abarca un rango de trastornos en el varón que incluyen desde malformaciones del aparato genitourinario como las hipospadias y la criptorquidia en niños a baja calidad de esperma y neoplasias testiculares en el adulto(60). La exposición temprana a andrógenos también puede influir en el desarrollo de la próstata. La distancia anogenital en humanos y animales de experimentación es andrógeno-dependiente y se sabe que es un reflejo temprano del desarrollo sexual (61)(62). Un estudio reciente mostró asociaciones entre una distancia anogenital corta y un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata(63). Por lo tanto, se hipotetiza que el riesgo de cáncer de próstata podría aumentar con la exposición temprana a sustancias potencialmente antiandrogénicas.

3.5. Distancia anogenital

La distancia anogenital (AGD), o distancia del ano a los genitales, es un dimorfismo sexual propio de mamíferos placentarios(64)(65)(66). Estudios experimentales han establecido que la AGD se establece de manera prenatal y persevera durante toda la edad adulta (67). La AGD es un biomarcador de la cantidad de andrógenos a la que el feto masculino se encuentra expuesto durante la ventana crítica de crecimiento genital(68). Una mayor exposición prenatal a andrógenos genera una AGD más larga(69). De esta forma, la AGD podría servir como referencia de la actividad andrógena intrauterina. En humanos, la exposición prenatal a disruptores endocrinos como los pftalatos(70)(71)(57), se ha asociado con una AGD más corta en niños. Además, se ha visto que una AGD más corta puede estar relacionada con alteraciones del aparato genitourinario como la criptorquidia o hipospadias(72)(73)(74).

Existen dos tipos de AGD (Fig. 1): desde la inserción dorsal del pene hasta el margen superior del ano (AGD_{AP}) y desde el primer pliegue escrotal hasta el margen superior del ano (AGD_{AS})

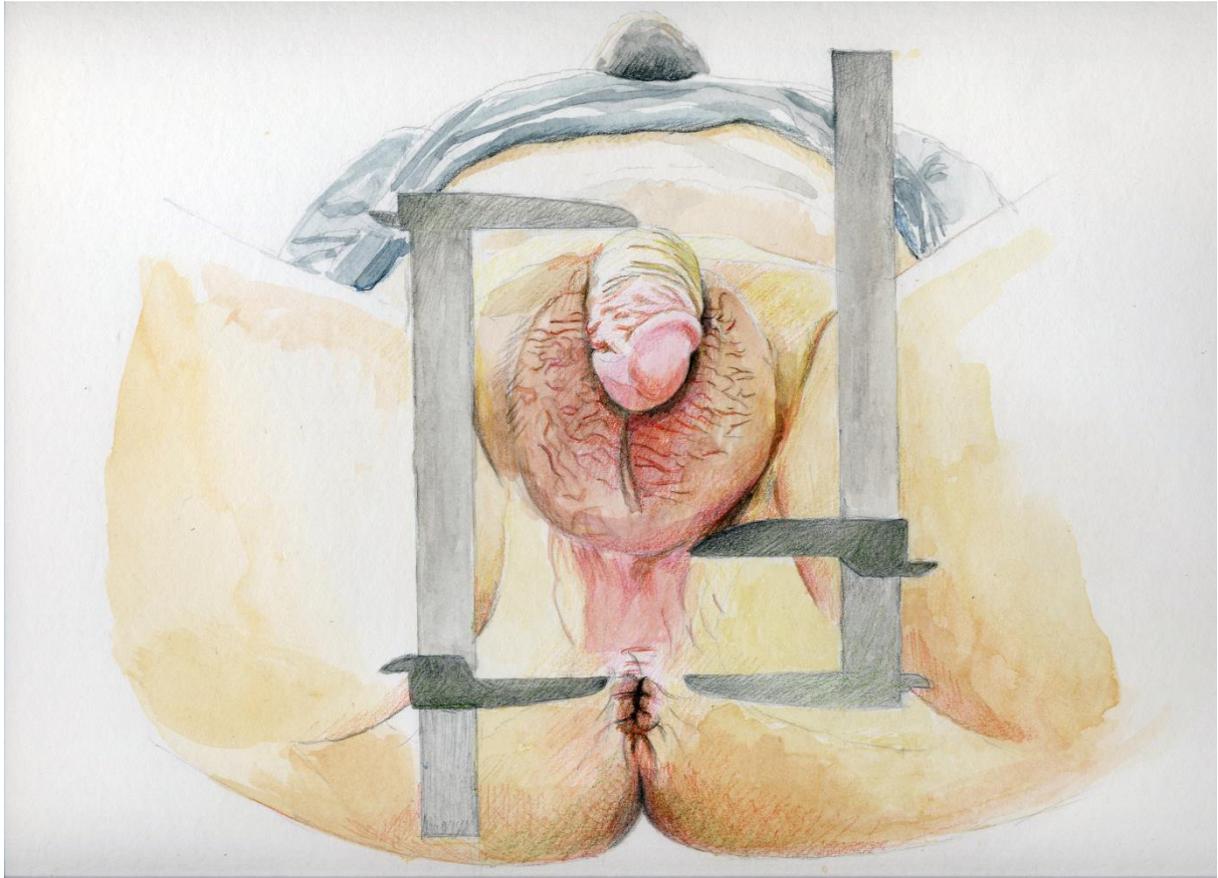


Fig. 1: AGD_{AP} desde la inserción dorsal del pene hasta el margen superior del ano y AGD_{AS} desde el primer pliegue escrotal hasta el margen superior del ano. Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas (74).

La AGD puede medirse en 2 posiciones: posición de litotomía (Fig. 2), con la piernas en ángulo de 45° con respecto al torso y con las piernas en posición de la rana (Fig. 3), con las piernas abducidas permitiendo que se toquen las plantas de los pies, estando los pies a 30-45 cm del ano. Recientemente se ha publicado un trabajo comparando ambos protocolos de medida objetivando que ambos son válidos y reproducibles(75) pudiendo utilizarse de forma indistinta.



Fig. 2: piernas en ángulo de 45° con respecto al torso, sujetas por perneras.

Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas (74).



Fig. 3: piernas abducidas permitiendo que se toquen las plantas de los pies, estando los pies a 30-45 cm del ano. Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas (74).

Recientemente, una serie de estudios en hombres adultos han descrito y caracterizado la AGD(76)(77)(78), proporcionando evidencia de la asociación entre AGD y la función reproductiva masculina. Los hallazgos de estos estudios sugieren que el ambiente androgénico intrauterino determina la AGD y es a su vez un determinante potencial o un predictor de determinadas alteraciones reproductivas en el varón adulto(76)(77).

En 2012, Castaño-Vinyals y colaboradores fueron los primeros en mostrar una asociación entre la AGD, como un marcador de la acción de los andrógenos prenatales, y la presencia del cáncer de próstata(63).

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619–33.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
3. Hricak H, Doooms 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.
4. 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.
5. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 8ª. Walsh PC, editor. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 2002. 1359-1360 p.
6. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164–87.
7. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23–34.
8. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165–74.
9. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656–61.
10. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143–8.
11. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti D V, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of

- 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1103–9.
12. Eeles RA, Olama AA Al, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):385–91, 391-2.
 13. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008 Feb;15(1):3866–71.
 14. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J cancer.* 1977 Nov;20(5):680–8.
 15. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul;349(4):366–81.
 16. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012;4:1–11.
 17. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer. 2014;202:39–46.
 18. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009 Jan;301(1):39–51.
 19. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas.* 2012 Aug;72(4):269–76.
 20. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013 Feb;36(2):132–9.

21. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):80–6.
22. Huang T-B, Yan Y, Guo Z-F, Zhang X-L, Liu H, Geng J, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep;46(9):1715–28.
23. Bhindi B, Margel D, Hamilton RJ, Fernandes KA, Trottier G, Hersey KM, et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*. 2014 Nov;84(5):1073–80.
24. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1192–202.
25. 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 Jul;349(3):215–24.
26. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Sep;16(3):254–9.
27. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365–74.
28. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835–9.
29. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1117–20.
30. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer

- (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581–8.
31. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct;317(15):909–16.
 32. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283–90.
 33. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May;350(22):2239–46.
 34. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):58–64.
 35. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228–42.
 36. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
 37. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? *J Clin Oncol*. 2009 Jul;27(21):3459–64.
 38. Tsao C-K, Gray KP, Nakabayashi M, Evan C, Kantoff PW, Huang J, et al. Patients with Biopsy Gleason 9 and 10 Prostate Cancer Have Significantly Worse Outcomes Compared to Patients with Gleason 8 Disease. *J Urol*. 2015 Jul;194(1):91–7.
 39. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the

- modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753–60.
40. Speroff L, Marc A. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
 41. Strauss JI, Barbieri R. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.
 42. Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;12(1):17–33.
 43. Vaskivuo TE, Maentausta M, Torn S, Oduwole O, Lonnberg A, Herva R, et al. Estrogen receptors and estrogen-metabolizing enzymes in human ovaries during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3752–6.
 44. Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Apr;112(8):1095–100.
 45. Bammann BL, Coulam CB, Jiang NS. Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jun;137(3):293–8.
 46. Madden JD, Gant NF, MacDonald PC. Study of the kinetics of conversion of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate to 16 alpha-hydroxydehydroisoandrosterone sulfate, estradiol, and estriol. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 Oct;132(4):392–5.
 47. Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev.* 2012;22:56–71.
 48. Sathyanarayana S, Grady R, Barrett ES, Redmon B, Nguyen RHN, Barthold JS, et al. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environ Res.* 2016 Nov;151:777–82.
 49. Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect.* 2014 Mar;122(3):235–

- 41.
50. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction*. 2004 Mar;127(3):305–15.
51. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci*. 2000 Dec;58(2):339–49.
52. Mylchreest E, Sar M, Wallace DG, Foster PMD. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1):19–28.
53. Gray LEJ, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci*. 2000 Dec;58(2):350–65.
54. Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray LJ. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. *Toxicol Lett*. 2007 May;170(3):177–84.
55. Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):140–5.
56. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015 Apr;30(4):963–72.
57. Bornehag C-G, Carlstedt F, Jonsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015 Jan;123(1):101–7.
58. Prins GS, Birch L, Tang W-Y, Ho S-M. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol*. 2007;23(3):374–82.
59. Isling LK, Boberg J, Jacobsen PR, Mandrup KR, Axelstad M, Christiansen S, et al. Late-life effects on

- rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disruptors. *Reproduction*. 2014;147(4):465–76.
60. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):972–8.
61. Eisenberg ML, Shy M, Walters RC, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. *Int J Androl*. 2012 Oct;35(5):726–30.
62. Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, et al. Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat. *Environ Health Perspect*. 2007 Dec;115 Suppl:122–8.
63. Castano-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabate Y, Cirac-Claveras J, Pollan M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E707-10.
64. Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: a model for human development. *J Urol [Internet]*. 2000 Nov [cited 2017 Mar 11];164(5):1786–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705671078>
65. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008 Oct;108(2):177–84.
66. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect*. 2009 Nov;117(11):1786–90.
67. Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, Lambright C, Furr J, Vandenberg JG, et al. A mixture of the “antiandrogens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod*. 2004 Dec;71(6):1852–61.
68. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest*. 2008 Apr;118(4):1479–90.

69. Gray LEJ, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):96–8.
70. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005 Aug;113(8):1056–61.
71. Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl*. 2012 Jun;35(3):236–44.
72. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008 Mar;9(2):137–42.
73. Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod*. 2013 Sep;28(9):2343–9.
74. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. *Environ Health Perspect*. 2014 Feb;122(2):207–11.
75. Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arense-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, et al. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4(4):626–31.
76. Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. The Relationship between Anogenital Distance, Fatherhood, and Fertility in Adult Men. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(5):e18973. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0018973>
77. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in rochester, New York. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):958–63.
78. Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and

- reproductive parameters in young men. *Andrologia*. 2016 Feb;48(1):3–10.
79. Arnold M, Karim-kos HE, Willem J, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988 : Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;51(9):1164–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002>
80. Huggins C, RE S, Jr., CV H. Studies on prostatic cancer: Ii. the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* [Internet]. 1941 Aug 1;43(2):209–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>
81. 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.
82. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest*. 2008;118(4):1479–90.
83. Hotchkiss AK. A Mixture of the “Antiandrogens” Linuron and Butyl Benzyl Phthalate Alters Sexual Differentiation of the Male Rat in a Cumulative Fashion. *Biol Reprod* [Internet]. 2004;71(6):1852–61. Available from: <http://www.bioreprod.org/cgi/doi/10.1095/bioreprod.104.031674>
84. 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(11 B):7–10.
85. Yossepowitch O. Digital Rectal Examination Remains an Important Screening Tool for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;54(2008):483–4.
86. D’Amico A V, 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 Sep;280(11):969–74.
87. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and Optimal Cut-Point

- Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biometrical J.* 2008;50(3):419–30.
88. Cadarso-su C, Gude-sampedro F. *OptimalCutpoints* : An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *J Stat Softw.* 2014;61(8).
89. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, et al. *pROC* : an open-source package for R and S + to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2011;12(1):77. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77>
90. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fisker 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(2):279–86.
91. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in swedish boys. *Environ Health Perspect.* 2015;123(1):101–7.
92. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 2015;30(4):963–72.
93. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1577–80.
94. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect.* 2014;122(2):207–11.
95. Louis GMB, Hediger ML, Pen JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3232–6.
96. Mendiola J, Roca M, Mínguez-alarcón L, López-espín JJ, Barrett ES, Swan SH, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women : a cross-sectional study. *Environ Heal.* 2012;8(11):7–14.

97. Melgarejo M, Cutillas-tol A. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women : a cross-sectional study. *BJOG*. 2014;121(11):1359–64.
98. Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Hum Reprod*. 2016;31(10):2377–83.
99. Sánchez-ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-velázquez R, Cánovas-lópez L, Corbalán-biyang S, Hernández-peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online [Internet]*. 2017;34(4):375–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.002>
100. Boberg J, Johansson HKL, Hadrup N, Dreisig K, Berthelsen L, Almstrup K, et al. Perinatal exposure to mixtures of anti-androgenic chemicals causes proliferative lesions in rat prostate. *Prostate*. 2015;75(2):126–40.
101. Hu WY, Shi G Bin, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, et al. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology*. 2011;152(6):2150–63.
102. Santti R, Mäkelä S, Pylkkänen L, Newbold RR, McLachlan JA. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia. *Prostate [Internet]*. 1994;24(2):67–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.2990240204>
103. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995 Jan;45(1):70–4.
104. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*. 1991 Aug;18(3):459–65.
105. Al K, Al K, Younes N, Majzoub AA, Shokeir AA. The role of an abnormal prostate-specific antigen level and an abnormal digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer : A cross-sectional

study in Qatar. Arab J Urol [Internet]. 2013;11(4):355–60. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2013.08.014>

106. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schro FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2016;54(2008):581–8.
107. Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination in Screening, Using 4.0 ng/ml and Age-Specific Reference Range as a Cutoff for Abnormal Values. Prostate. 1999;302(August 1998):296–302.
108. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, Habbema D, Hugosson J, Schroder FH. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). Prostate. 1999 Jun;39(4):316–22.
109. Brawley OW. Prostate cancer screening: clinical applications and challenges. Urol Oncol. 2004;22(4):353–7.
110. IM T, Ankerst D, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial psa level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA [Internet]. 2005 Jul 6;294(1):66–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.1.66>
111. Cornu J, Cancel-tassin G, Cox DG, Roupret M. Impact of Body Mass Index, Age, Prostate Volume, and Genetic Polymorphisms on Prostate-specific Antigen Levels in a Control Population. Eur Urol. 2017;70(2016):6–8.

5. PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

5.1.Objetivos generales y específicos

El objetivo general de este estudio es analizar la asociación entre la distancia anogenital (AGD) y el riesgo de padecer cáncer de próstata, así como la precisión de ésta como herramienta para el diagnóstico precoz de la enfermedad. También se han analizado los diferentes protocolos de medida de AGD para determinar cuál es más idóneo y reproducible.

Los objetivos específicos son:

- Analizar los diferentes protocolos para la toma de medidas de AGD (posición de litotomía y piernas en posición de la rana) con intención de determinar su validez y reproducibilidad, con objeto de identificar cuál debería ser utilizado de rutina en la práctica clínica habitual.
- Determinar la asociación entre AGD y riesgo de padecer cáncer de próstata en la etapa adulta.
- Determinar la precisión de la AGD como herramienta en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

5.2.Resumen global de los resultados y conclusiones finales

En el primer artículo los coeficientes de variación intra-observador fueron $\leq 5.5\%$ para ambas medidas de AGD, independientemente del examinador o del protocolo utilizado. El coeficiente de correlación inter-observador para la AGD_{AP} fue $< 5\%$. Se encontraron coeficientes de correlación para AGD_{AS} más elevados (examinador 1: 16.2%; examinador 2: 13.9%). Los coeficientes de correlación intra-clase fueron todos ≥ 0.80 , lo que sugiere una

buena concordancia entre métodos. La mayoría de los valores estaban dentro del límites de concordancia utilizando el método de Bland-Altman y no se detectaron sesgos significativos. El análisis ANOVA detectó valores más cortos de AGD_{AS} para el protocolo con las piernas en posición de rana para ambos examinadores (valor de $p < 0.001$), pero no hubo diferencias entre examinadores. Para la AGD_{AP}, no se observaron diferencias significativas entre examinador, ni método.

Conclusión: este es el primer estudio que analiza la validez y reproducibilidad de las medidas de AGD en el adulto utilizando ambos métodos. Si bien se detectó una diferencia en las medidas de AGD_{AS}, la concordancia global fue buena, por lo que nuestros resultados no invalidan ninguno de los 2 protocolos de medición, dada la consistencia interna de ambos métodos y por lo tanto ambos son adecuados para la toma de medidas de AGD en estudios epidemiológicos.

En el segundo artículo los casos mostraron unas AGD_{AP} y AGD_{AS} significativamente más cortas que los controles. Los pacientes con AGD_{AP} y AGD_{AS} en el tercil inferior comparado con los pacientes del tercil superior mostraron 2,6 (IC 95% 1,2-5,6) y 3,2 veces (IC 95% 1,5-6,9) más riesgo, respectivamente, de padecer cáncer de próstata.

Conclusión: nuestro estudio proporciona, por el momento, el mayor número de pacientes en el que se ha estudiado la asociación entre la AGD, como biomarcador del ambiente androgénico prenatal, y el riesgo de cáncer de próstata y es el primero que muestra que medidas acortadas de ambas AGD (AGD_{AP} y AGD_{AS}) están asociadas con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.

En el tercer artículo la mayor área bajo la curva se obtuvo para el subgrupo de Gleason = 7 con las mediciones AGD_{AS} y AGD_{AP} (0,69; IC95%: 0,60-0,78 y 0,69; IC95%: 0,61-0,77,

respectivamente), con una sensibilidad y especificidad de 83% y 55%, y 91% y 41%, un valor predictivo positivo del 39% y 35% y predictivo negativo del 90% y 93%, respectivamente.

Conclusión: proponemos las medidas de AGD, en adición al PSA y DRE, como una herramienta para intentar mejorar la precisión en el diagnóstico inicial de cáncer de próstata. Además, una AGD que refleje un desarrollo sexual intrauterino normal podría asociarse a un menor riesgo de padecer cáncer de próstata. No obstante, son necesarios más trabajos para corroborar nuestros resultados y determinar la utilidad de este biomarcador en la práctica clínica habitual. Además, cabe señalar que en futuros estudios sería importante recopilar datos sobre PSA y TR en casos y controles, con el fin de comparar la precisión diagnóstica de la AGD con respecto a dichas variables por separado y conjuntamente en la misma población de estudio.

6. COPIA DE TRABAJOS PUBLICADOS

Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods

Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arenal-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Fontana-Compiano LO, Eisenberg ML, Swan SH, Torres-Cantero AM. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016;4:626-31.

Información y criterios de calidad:

Andrology. ISSN: 2047-2927

Manuscrito recibido el 12 de febrero 2016; aceptado el 25 de marzo de 2016.

Factor de impacto (JCR, 2016): 2,427

Área temática y posición: *Andrology*; 2/5 (Q2).

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/andr.12202>

Summary:

The distance from the genitals to the anus, anogenital distance, reflects androgen concentration during prenatal development in mammals. The use of anogenital distance in human studies is still very limited and the quality and consistency of measurements is an important methodological issue. The aim of this study was to assess the feasibility and reproducibility of adult male anogenital distance measurements by two different methods. All men were attending an outpatient clinic at a university hospital and underwent an andrological examination and completed a brief questionnaire. Two variants of anogenital distance [from the anus to the posterior base of the scrotum (AGD_{AS}) and to the cephalad insertion of the penis (AGD_{AP})] by two methods (lithotomy or frog-legged position) were assessed in 70 men. Within and between coefficient of variations, intra-class correlation

coefficients, two-way repeated-measures analysis of variance, and scatter and Bland–Altman plots were calculated. The two methods produced similar values for AGD_{AP} but different estimates for AGD_{AS} . Nonetheless, the overall agreement ($ICC \geq 0.80$) was acceptable for both measures. Therefore, both methods are internally consistent and adequate for epidemiological studies, and may be used depending on the available medical resources, clinical setting, and populations.

El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal.

Madrid , Enero de 2018.

Estimados Sres:

Para que conste donde corresponda, la Revista ARCHIVOS ESPAÑÓLES DE UROLOGIA fundada en 1944 por el Dr. D. E. Pérez Castro, Dr. D. A. Puigvert Gorro y Dr. D. L.Cifuentes Delatte de gran difusión Nacional e Internacional en Europa, SudAmérica y NorteAmérica así como en numerosos centros de prestigio y que regularmente es incluida en: Index Medicus in Medicine Data BaseII, Medline, Indice Médico Español, IBECS, etc, certifica a todos los efectos que el artículo titulado **“El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal”** con los siguientes autores; Julián Oñate, Julián J. Areense, Jaime Mendiola, Paula Samper, Carlos Sánchez, Damián García, Marcos Torres, Olimpia Molina, Evdochia Adoamnei y Alberto M. Torres, ha sido **aceptado** para publicar en la Revista Archivos Españoles de Urologia

Sin otro particular, se despide atentamente.

Archivos Españoles de Urología
Secretaría Editorial
Telf: 0034915357892

Oñate-Celdrán J, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal. Archivos Españoles de Urología. 2018; in press.

Información y criterios de calidad:

Archivos Españoles de Urología. ISSN: 0004-0614

Manuscrito recibido el 7 de septiembre 2016; aceptado el 29 de noviembre de 2017.

Factor de impacto (JCR, 2016): 0,323

Área temática y posición: Urology & Nephrology; 73/77 (Q4).

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

Resumen:

Objetivo: Evaluar la asociación entre la distancia anogenital (AGD) como biomarcador de la ventana androgénica prenatal y el riesgo de padecer cáncer de próstata (PCa).

Material y método: Estudio de casos y controles realizado en 260 pacientes. Todos los pacientes fueron sometidos a examen físico y andrológico y completaron un breve cuestionario. Los pacientes con PCa tenían diagnóstico histológico por biopsia prostática. Los controles fueron varones sin sospecha de PCa que acudieron a la consulta externa de Urología para exámenes rutinarios. Se midieron dos variantes de AGD [del ano a la base posterior del escroto (AGDAS) y del ano a la inserción dorsal del pene (AGDAP)]. Se utilizó análisis de regresión logística múltiple para estimar la asociación entre las medidas de AGD y la presencia de PCa. Se calcularon Odds Ratios (ORs) e intervalos de confianza (IC) 95%.

Resultados: Los casos mostraron unas AGDAP y AGDAS significativamente más cortas que los controles. Los pacientes con AGDAP y AGDAS en el tercil inferior comparado con los pacientes del tercil superior mostraron 2,6 (IC 95% 1,2-5,6) y 3,2 veces (IC 95% 1,5-6,9) más riesgo, respectivamente, de padecer PCa.

Conclusiones: Encontramos que las medidas acortadas de ambas AGDs se asociaron con un mayor riesgo de padecer PCa. Un estudio previo obtuvo resultados similares, mostrando que una AGDAP alargada se asoció con un menor riesgo de padecer PCa, pero no observó ninguna relación con respecto a la AGDAS, como sí objetivamos en este estudio con un mayor tamaño muestral.

Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata.



Elsevier España, SLU
Av. Josep Tarradellas, 20-30 1ª Planta
08029 Barcelona
Spain
t +34 932000711
f +34 932091136
elsevier.com

Empowering Knowledge

D^a. M^a Eugenia Eisman, en calidad de Publishing Editor de Elsevier España, S.L.U.

CERTIFICA:

Que los Dres. Julián Oñate Celdrán, Julián J. Areense Gonzalo, Jaime Mendiola, Paula Samper Mateo, Carlos Sánchez Rodríguez, Damián García Escudero, Marcos Torres Roca, Ana Vilchez Costas, Evdochia Adoamnei y Alberto M. Torres Cantero constan como autores del artículo “Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata” que ha sido aceptado para publicarse en la Revista Internacional de Andrología.

Para que así conste y a petición del Dr. Julián Oñate Celdrán, firmo el presente en Barcelona a ocho de marzo de dos mil dieciocho.

M^a Eugenia Eisman Publishing Editor

Oñate-Celdrán J, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Vilchez-Costas A, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata. Revista Internacional de Andrología. 2018; in press.

Información y criterios de calidad:

Revista Internacional de Andrología. ISSN: 1698-031X

Manuscrito recibido el 5 de octubre de 2017; aceptado el 5 de marzo de 2018.

Factor de impacto (JCR, 2016): 0,261

Área temática y posición: Andrology; 5/5 (Q4).

URL: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-andrologia-262>

Resumen:

Introducción y objetivo:

La distancia entre los genitales y el ano [distancia anogenital (AGD)] es un reflejo de la concentración de andrógenos durante el desarrollo prenatal en mamíferos. En la actualidad sólo existe un estudio que sugiera la relación entre AGD y riesgo de padecer cáncer de próstata (CaP). El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica de la AGD, como biomarcador del ambiente androgénico prenatal, y el riesgo de padecer CaP en una amplia población.

Material y método:

Se realizó un estudio de casos y controles sobre 260 pacientes, atendidos en la consulta externa de Urología, a los que se sometió a examen físico y andrológico y cumplieron cuestionarios. En los pacientes con CaP (n = 125) hubo confirmación histológica de la enfermedad y se dividió a los pacientes según la puntuación de Gleason acorde a los grupos de riesgo de D'Amico. Los controles (n = 135) fueron hombres sin signos, ni síntomas de CaP que fueron atendidos en la consulta externa de Urología para un examen rutinario. Se midieron dos variantes de AGD [del ano a la base posterior del escroto (AGD_{AS}) y del ano a la inserción cefálica del pene (AGD_{AP})]. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas y curvas ROC para determinar la relación entre la AGD y la presencia de CaP.

Resultados:

La mayor área bajo la curva se obtuvo para el subgrupo de Gleason = 7 con las mediciones AGD_{AS} y AGD_{AP} (0,69; IC95%: 0,60-0,78 y 0,69; IC95%: 0,61-0,77, respectivamente), con una sensibilidad y especificidad de 83% y 55%, y 91% y 41%, un valor predictivo positivo del 39% y 35% y predictivo negativo del 90% y 93%, respectivamente.

Conclusión:

Nuestros resultados sugieren que la AGD podría ser una herramienta clínica útil para el diagnóstico del CaP.