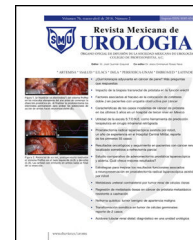




Revista Mexicana de UROLOGIA

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO ORIGINAL

Correlación entre testosterona total y resultado histopatológico en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica



I.A. Ramírez-Galindo*, A. Alías-Melgar, M. Pelayo-Nieto, E. Linden-Castro, J.A. Morales-Covarrubias, F. Bertrand-Noriega, A. González-Serrano y R. Cortez-Betancourt

Departamento de Urología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto Nacional de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

Recibido el 1 de noviembre de 2015; aceptado el 14 de marzo de 2016
Disponible en Internet el 23 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Testosterona;
Correlación;
Gleason

Resumen

Introducción: El papel de la influencia hormonal en el cáncer de próstata se encuentra establecido principalmente en la terapia de deprivación androgénica en presencia de enfermedad metastásica. No obstante, en cáncer de próstata localizado, existe evidencia creciente sobre un curso clínico más agresivo en correlación directa con niveles séricos disminuidos de testosterona total.

Objetivo: Analizar la correlación entre niveles séricos preoperatorios de testosterona total con el grado histológico obtenido en biopsia transrectal y en el reporte anatomopatológico definitivo en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica abierta en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Metodología: Se realizó un estudio analítico, de carácter retrospectivo, observacional, incluyendo 52 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica abierta en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Se estableció la correlación entre cifras bajas de testosterona total con la suma de Gleason obtenida en la biopsia transrectal y reporte histopatológico definitivo, así como estado de márgenes quirúrgicos.

Resultados: Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos disminuidos de testosterona total con suma de Gleason de 8 o mayor en reporte definitivo tras prostatectomía radical ($p=0.00165$), márgenes quirúrgicos positivos ($p=0.0148$) y presencia de enfermedad localmente avanzada tras el análisis con prueba exacta de Fisher ($p=0.0110$).

* Autor para correspondencia. Servicio de Urología; Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» ISSSTE. Félix Cuevas 540, Col. del Valle, CP 03100. México, D.F. Teléfono 52005003; Ext. 14209.

Correo electrónico: ivanrzguro@gmail.com (I.A. Ramírez-Galindo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uromx.2016.03.001>

2007-4085/© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: El presente estudio muestra resultados positivos con relación a la influencia de testosterona total sobre las variables histopatológicas determinantes de supervivencia cáncer específica en cáncer de próstata localizado con respecto a múltiples series reportadas en la literatura.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Testosterone;
Correlation;
Gleason

Correlation between total testosterone and histopathologic results in patients that underwent radical retropubic prostatectomy

Abstract

Background: The role of hormonal influence on prostate cancer is reflected mainly on the effect of androgen deprivation therapy in metastatic disease. Nevertheless, in localized prostate cancer there is increasing evidence of a more aggressive clinical course directly correlated with low serum total testosterone levels.

Aim: To analyze the correlation between preoperative serum total testosterone levels and the histologic grade obtained through transrectal biopsy and the definitive anatomopathologic report in patients that underwent open radical retropubic prostatectomy at a tertiary care hospital in Mexico City.

Methodology: A retrospective, observational, analytic study was conducted that included 52 patients operated on with open radical retropubic prostatectomy at a tertiary care hospital in Mexico City. A correlation was established between low serum total testosterone levels and the Gleason score obtained through transrectal biopsy and the definitive histopathologic report, as well as surgical margin status.

Results: A statistically significant association was found between low serum total testosterone levels and a Gleason score of 8 or higher in the definitive histopathologic report after radical prostatectomy ($P = .00165$), positive surgical margins ($P = .0148$), and the presence of locally advanced disease after the analysis with the Fisher's exact test ($P = .0110$).

Conclusions: The present study showed positive results in relation to the influence of total testosterone on the histopathologic variables that determine cancer-specific survival in localized prostate cancer, consistent with numerous case series reported in the literature.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La relación entre cáncer de próstata y estimulación glandular androgénica fue motivo de la obtención del premio Nobel por parte de Charles Huggins en 1966. Las hormonas sexuales, incluidos los andrógenos, han sido implicadas en mecanismos de carcinogénesis, a través de modulación de proliferación celular, diferenciación y crecimiento tisular¹⁻⁵.

El beneficio en la supervivencia derivado de la terapia de deprivación androgénica (bloqueo androgénico) en cáncer de próstata metastásico se encuentra bien establecido⁶. No obstante, el papel de la influencia androgénica en relación con el comportamiento del cáncer de próstata localizado no se encuentra completamente establecido.

El papel de los andrógenos resulta controversial con relación a la génesis y crecimiento tumoral en cáncer de próstata⁷. También la asociación entre resultados anatomopatológicos adversos con niveles bajos de testosterona previo al manejo definitivo suscita controversias⁸⁻¹¹. Existen múltiples análisis que han reportado la asociación de niveles bajos de testosterona con un incremento en la tasa

de detección de cáncer de próstata en biopsia transrectal (BTR), así como presencia enfermedad mal diferenciada y localmente avanzada en el reporte histopatológico obtenido tras prostatectomía radical como intento de manejo definitivo¹²⁻¹⁷.

El presente estudio pretende analizar la correlación entre niveles séricos preoperatorios de testosterona total (TT) con el grado histológico obtenido en BTR y en el reporte anatomopatológico definitivo en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica abierta en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico, de carácter retrospectivo, observacional, incluyendo a 52 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica abierta en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con expediente completo en la unidad a partir de marzo de 2012 hasta febrero de 2014.

Tabla 1 Distribución demográfica de las variables

Variable	Valores
Edad	57-78 años (media: 69)
Etapas clínicas al momento de diagnóstico (T)	T1b: 5.7% (n = 3) T1c: 49% (n = 26) T2a: 26% (n = 14) T2b: 11.3% (n = 6) T2c: 5.7% (n = 3)
Cifras de APE preoperatorio	1.9-29.7 ng/ml (media: 12.58)
Testosterona total preoperatoria	210-460 ng/dl (media: 337.86)
Pacientes con testosterona total < 300 ng/ml	36.5% (n = 19)
Pacientes con testosterona total > 300 ng/ml	65.3% (n = 34)
Grado histológico en biopsia transrectal	Gleason menor a 8: 90.5% (n = 48) Gleason 8 o mayor: 7.6% (n = 4)
Grado histológico en reporte histopatológico definitivo	Gleason menor a 8: 80.7% (n = 42) Gleason 8 o mayor: 19.2% (n = 10)
Etapas T en reporte histopatológico definitivo	pT2a: 25% (n = 13) pT2b: 1.9% (n = 1) pT2c: 50% (n = 26) pT3a: 13.4% (n = 7) pT3b: 9.6% (n = 5)
Estado de márgenes quirúrgicos	Márgenes positivos: 32.6% (n = 17) Márgenes negativos: 67.3% (n = 35)

Se seleccionaron expedientes con la siguiente información disponible: edad del paciente, niveles séricos preoperatorios de TT (obtenidos en un lapso de tiempo no mayor a 3 meses previos a la intervención quirúrgica), cifras preoperatorias de antígeno prostático específico (APE), etapa clínica al momento del diagnóstico (determinada por tacto rectal o por diagnóstico incidental por resección transuretral), puntaje de Gleason obtenido tras la realización de la BTR y en el reporte histopatológico definitivo tras la prostatectomía radical. Se incluyeron exclusivamente pacientes con la siguiente información disponible en el reporte histopatológico: estado de bordes quirúrgicos (positivo o negativo a infiltración neoplásica), presencia de enfermedad extracapsular o infiltración a vesículas seminales, y magnitud de afección tumoral y lateralidad en relación con la afección de los lóbulos prostáticos.

La distribución demográfica de las variables correspondientes se muestra en la [tabla 1](#).

Una vez completada la información mediante la revisión retrospectiva del expediente correspondiente, se estableció el grado de asociación entre la presencia de

hipogonadismo preoperatorio (definido como cifras de TT menores a 300 ng/ml) con los siguientes parámetros: cifras preoperatorias de APE, presencia de enfermedad de alto grado en el reporte de la BTR (definida como Gleason igual o mayor a 8), presencia enfermedad de alto grado, estado de los márgenes quirúrgicos y enfermedad localmente avanzada en la pieza histopatológica definitiva (definida como extensión extracapsular o a vesículas seminales).

Se estableció el grado de asociación y de significación estadística en las variables analizadas mediante la prueba exacta de Fisher. Se analizó asimismo el grado de correlación entre cifras de APE preoperatorio con las cifras de TT. La totalidad del análisis estadístico se realizó con apoyo del software GraphPad Prism 6.0 (La Jolla, California, EE. UU.).

Resultados

Tras el análisis estadístico para establecer el grado de asociación entre las variables histopatológicas comentadas, se obtuvieron los siguientes resultados:

Un total de 17 pacientes mostraron un nivel de TT bajo en presencia de enfermedad con suma de Gleason menor a 8 tras la realización de BTR, mientras que 31 mostraron niveles normales. Solamente 4 pacientes obtuvieron una suma de Gleason de 8 en el espécimen de BTR (uno solo con niveles disminuidos de TT). No se encontró asociación significativa entre las cifras de TT preoperatoria disminuidas con un Gleason de 8 ($p = 1$).

Posterior al análisis del reporte histopatológico definitivo, un total de 42 pacientes mostraron enfermedad con suma de Gleason menor a 8 (80.7%), mientras que 10 mostraron un puntaje de Gleason de 8 o mayor (19.2%). Diez de 42 pacientes con enfermedad con suma de Gleason menor a 8 tuvieron cifras disminuidas de TT preoperatoria y 32 cifras normales. Ocho de 10 pacientes del grupo con suma de Gleason 8 o mayor mostraron cifras disminuidas de TT preoperatoria. La asociación entre estas variables resultó estadísticamente significativa ($p = 0.0016$).

En relación con la etapa T determinada por reporte histopatológico, un total de 42 pacientes (80.7%) mostró enfermedad órgano confinada (pT2a, pT2b, pT2c), mientras que 10 pacientes (19.2%) mostró enfermedad localmente avanzada (pT3a y pT3b). Nueve pacientes del grupo con enfermedad órgano confinada mostraron cifras bajas de TT, y 31 cifras normales. Del grupo con evidencia de enfermedad extracapsular o con afección de vesículas seminales, 8 pacientes mostraron disminución en cifras de TT, mientras que 4 evidenciaron cifras dentro de rango. La prueba de Fisher arrojó un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.01104$).

El estudio de los márgenes mostró un total de 35/52 pacientes (67.3%) con bordes negativos a infiltración tumoral, mientras que 17/52 (32.6%) evidenciaron bordes positivos. Ocho pacientes del grupo con bordes negativos mostraron cifras bajas de TT preoperatoria, y 27 cifras normales. Con respecto al grupo con bordes positivos, 10/17 pacientes mostraron cifras bajas de TT en el período preoperatorio, y únicamente 7 cifras normales. El análisis estadístico mostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.0148$).

Finalmente, se calculó el grado de correlación entre las cifras de APE preoperatorio con los niveles séricos de TT, mediante la prueba de Spearman, resultando un valor de r de -0.035 , siendo el valor de $p=0.80516$, concluyéndose como no significativo.

Discusión

El interés del presente estudio surge a partir de observaciones reportadas en estudios previos, que establecen una asociación potencial entre las cifras de TT y el comportamiento biológico del cáncer de próstata. La definición de hipogonadismo se basa en las cifras de TT; se ha tomado como referencia el valor inferior a 300 ng/dl , en función del parámetro definido en múltiples estudios clínicos y en el laboratorio clínico de nuestra unidad.

La prevalencia de hipogonadismo en la población estudiada fue del 36.5% , lo cual resulta en una proporción de pacientes superior a las cifras de otros estudios clínicos similares^{18,19}. No obstante, los resultados del análisis estadístico resultan consistentes en términos de asociación significativa entre niveles séricos disminuidos de TT con variables representativas del comportamiento biológico del cáncer de próstata.

Consideramos que nuestro estudio arroja conclusiones relevantes, teniendo presente que no existe información disponible con respecto a la influencia hormonal de la testosterona preoperatoria sobre el comportamiento clínico del cáncer de próstata en población mexicana. No obstante, como hemos mencionado previamente, existe información disponible en la literatura que muestra una tendencia a la correlación entre niveles séricos bajos de testosterona y un comportamiento clínico más agresivo del cáncer de próstata.

Una posible explicación al respecto radica en la hipótesis que señala que las células neoplásicas propias del cáncer de próstata producen cierta sustancia capaz de inducir una disrupción del eje hipofisario-gonadal que culmina en la supresión de la producción de andrógenos^{20,21}. Existe asimismo, una hipótesis alterna en la literatura, que enuncia una potencial supresión androgénica por parte de tumores de alto grado histológico, o, en una manera más general, cambios hormonales propios de enfermedades crónicas²².

A partir del estudio de Morgentaler y Rhoden²³, se ha propuesto el nivel sérico bajo de testosterona como un marcador de potencial mal pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. Otras observaciones, como la de Teloken et al.²⁴ si bien no demostraron diferencias en términos de etapa anatomopatológica, perforación capsular o infiltración a vesículas seminales, sí mostraron una asociación significativa con el estado de los márgenes quirúrgicos en pacientes con enfermedad clínicamente localizada.

De igual manera, esta última observación es consistente con el estudio retrospectivo de Masengill et al.¹⁰ donde se demostró un nivel de TT preoperatorio menor en pacientes con enfermedad localmente avanzada con respecto a aquellos con enfermedad órgano confinada. Imamoto et al.¹¹ reportaron de igual manera, en un análisis multivariado, cifras bajas de TT pretratamiento como un predictor independiente de extensión extraprostática. Isom-Batz et al.²⁵ mostraron asimismo una correlación positiva en el análisis

multivariado de cifras bajas de TT con etapa clínica, grado histológico en biopsia y cifras de APE en pacientes sometidos a PR. De igual manera, Hoffman et al.²⁶ demostraron que pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata y nivel de testosterona libre disminuido, también exhiben mayor extensión tumoral en especímenes de BTR.

La influencia hormonal de otras sustancias como 17 beta-estradiol y gonadotropinas, en conjunto con niveles de testosterona disminuidos, fue demostrada en el estudio de Schatzl et al.²⁷ en asociación significativa con la afección tumoral tras BTR.

Sin embargo, nuestro estudio no mostró una correlación significativa con el puntaje de Gleason obtenido en la BTR, ni con niveles séricos preoperatorios de APE. Ello puede estar relacionado con el hecho de que solamente una pequeña proporción de la muestra (7.6%) exhibieron un grado histológico considerado alto en el reporte de la BTR.

Finalmente, otras observaciones muestran de manera consistente la influencia de los niveles séricos de testosterona sobre la respuesta a hormonoterapia (Chen et al.²⁸) y sobre la recidiva sistémica en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata inicialmente localizado (Zagars et al.²⁹).

A pesar de este número importante de estudios que muestran una correlación entre los niveles bajos de TT y variables histopatológicas adversas, el estudio de Salonia et al.³⁰ que incluyó a 673 pacientes, mostró, en contraste, una falta de asociación estadísticamente significativa del hipogonadismo preoperatorio con enfermedad prostática de alto riesgo.

Una limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, hecho que no permite el análisis a largo plazo del comportamiento clínico del cáncer de próstata en la muestra de pacientes, en particular el grado de recurrencia bioquímica posterior a tratamiento adyuvante (p. ej., RT adyuvante ante la evidencia de bordes positivos o enfermedad extracapsular), y si ello guarda correlación con los niveles bajos de TT previo a la PR. Asimismo, el volumen de la muestra puede ser considerado bajo, tomando en cuenta el número de pacientes en estudio con planteamiento metodológico similar, no obstante, las conclusiones resultan consistentes en términos de variables histopatológicas adversas y motivan la necesidad de un segundo tratamiento.

Conclusiones

El presente estudio muestra resultados consistentes en relación con la influencia de la TT sobre las variables histopatológicas determinantes de supervivencia cáncer específica y necesidad de tratamiento adyuvante en cáncer de próstata localizado. Debido a la naturaleza retrospectiva de este análisis, no es posible situar la TT como un parámetro que deba evaluarse en forma rutinaria para establecer el curso clínico del cáncer de próstata localizado; sin embargo, en estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo que permitan determinar asociación con otras variables de importancia clínica (p. ej., recurrencia bioquímica), sería factible establecerse como variable pronóstica independiente y, a mayor instancia, incorporarse al desarrollo de nomogramas de predicción clínica.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cunha GR, Ricke W, Thomson A, et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92:221–36.
2. Colombel M, Filleur S, Fournier P, et al. Androgens repress the expression of the angiogenesis inhibitor thrombospondin-1 in normal and neoplastic prostate. *Cancer Res.* 2005;65:300–8.
3. Garcia JM, Li H, Mann D, et al. Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer.* 2006;106:2583–91.
4. Wren S, Stocks T, Rinaldi S, et al. Androgens and prostate cancer risk: A prospective study. *Prostate.* 2007;67:1230–7.
5. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, et al. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: A prospective study. *Int J Cancer.* 2008;122:2345–3235.
6. Sharifi N, Gulley J, Gahut W. Androgen deprivation for prostate cancer. *JAMA.* 2005;294:238–44.
7. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: Scientific and ethical considerations. *J Urol.* 2009;181:972–9.
8. Sher DJ, Mantzoros C, Jacobus S, et al. Absence of relationship between steroid hormone levels and prostate cancer tumor grade. *Urology.* 2009;73:356–61.
9. Banach-Petrosky W, Jessen WJ, Ouyang X, et al. Prolonged exposure to reduced levels of androgen accelerates prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mutant mice. *Cancer Res.* 2007;67:9089–96.
10. Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169:1670–5.
11. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;47:308–12.
12. Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012;110:E541–6.
13. Park CH, Kim CI. Usefulness of preoperative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence. *Korean J Urol.* 2012;53:9–13.
14. Khera M, Crawford D, Morales A, et al. A new era of testosterone and prostate cancer: From physiology to clinical implications. *Eur Urol.* 2014;65:115–23.
15. Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: A review of the continuing controversy. *J Urol.* 2015;193:403–13.
16. Morote J, Ramirez C, Gomez E, et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int.* 2009;104:486–9.
17. Koo JM, Shim BS. Significance of serum testosterone for prostate-specific antigen (PSA) elevation and prediction of prostate cancer in patients with PSA above 10 ng/ml. *Korean J Urol.* 2010;51:831–5.
18. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5916–9.
19. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1810–8.
20. Lackner JE, Maerk I, Koller A, et al. Serum inhibin not a cause of low testosterone levels in hypogonadal prostate cancer. *Urology.* 2008;72:1121–4.
21. Risbridger GP, Shibata A, Ferguson KL, et al. Elevated expression of inhibin alpha in prostate cancer. *J Urol.* 2004;171:192–6.
22. Iversen P, Rasmussen, Christensen I. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1994;157:41–7.
23. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 2006;68:1263–7.
24. Teloken C, da Ros CT, Caraver F, et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: Hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol.* 2005;174:2178–80.
25. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005;173:1935–7.
26. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high-grade prostate cancer? *J Urol.* 2000;163:824–7.
27. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T, et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate.* 2001;47:52–8.
28. Chen SS, Chen KK, Lin AT, et al. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. *BJU Int.* 2002;89:710–3.
29. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Serum testosterone a significant determinant of metastatic relapse for irradiated localized prostate cancer. *Urology.* 1997;49:327–34.
30. Salonia A, Gallina A, Briganti A, et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer.* 2011;117:3953–62.