



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**DISTANCIA ANOGENITAL COMO MARCADOR DE
SEVERIDAD DEL CÁNCER DE PROSTATA**

Alumno: Sánchez Rodríguez, Carlos

Tutor: Gómez Pérez, Luis

Curso: 2015-2016

RESUMEN

La distancia anogenital (AGD), definida como la distancia desde el centro del ano a los genitales, es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios, siendo en promedio más larga en machos respecto a hembras. Los estudios experimentales han demostrado que AGD es un biomarcador de la exposición a andrógenos durante el período de masculinización en el desarrollo prenatal. El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre la AGD (como un marcador indirecto de ambiente hormonal prenatal) y la gravedad del cáncer de próstata (CaP). Se incluyeron en el estudio pacientes con CaP confirmado por biopsia del tumor. Se compararon las diferencias en las medianas para evaluar la asociación entre la AGD y la gravedad de la biopsia preoperatoria, así como con otros marcadores de severidad previos a la cirugía. Una AGD_{AS} alargada se asoció significativamente con puntuaciones de Gleason elevadas ($p=0,015$) y con los grupos de riesgo de D'Amico ($p=0,048$). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que una exposición elevada a andrógenos prenatalmente está asociada con una mayor gravedad del CaP.

PALABRAS CLAVE

Distancia Anogenital; neoplasia prostática; Gleason; PSA preoperatorio; nomograma D'Amico.

ABSTRACT

Anogenital distance (AGD), the distance from the centre of the anus to the genitals, is a sexually dimorphic phenotype in mammals. Experimental studies have shown that AGD is a biomarker of prenatal androgen exposure during the masculinisation period of development. The aim of this study is to assess the relationship between AGD (as an indirect marker of prenatal hormonal environment) and prostate cancer (PCa) severity. PCa patients with confirmed biopsy of the tumour were included in the study. We compared differences in medians to evaluate the association between AGD and severity of the preoperative biopsy and clinical scores. Longer AGD_{AS} was significantly associated with the highest Gleason score ($p=0.015$) and D'Amico nomogram ($p=0.048$). These findings are consistent with the hypothesis that a higher prenatal androgen exposure is associated with higher severity of PCa.

KEY WORDS

Anogenital distance; prostatic neoplasms; Gleason score, preoperative PSA, D'Amico nomogram.

INDICE

✚ RESUMEN	2
✚ PALABRAS CLAVE	2
✚ ABSTRACT	3
✚ KEY WORDS	3
✚ INDICE.....	4
✚ INTRODUCCIÓN.....	5
✚ HIPOTESIS	9
✚ OBJETIVOS.....	10
✚ METODOLOGÍA.....	11
✚ ASPECTOS ETICOS	17
✚ PLAN DE TRABAJO	18
✚ PRESUPUESTOS	21
✚ RESULTADOS	22
✚ DISCUSION.....	24
✚ CONCLUSIONES.....	27
✚ BIBLIOGRAFIA	28
✚ ANEXOS	32

INTRODUCCIÓN

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

Actualmente la severidad del CaP, previa a decidir el tratamiento más adecuado, se valora a partir de varios parámetros, escalas y nomogramas que nos ayudan a conocer el posible pronóstico de la enfermedad:

- *Clasificación TNM* de la UICC [3]: se utiliza para conocer la extensión del tumor.

- T (tumor primario)
 - ▶ Tx: no se puede evaluar el tumor primario.
 - ▶ T0: no hay evidencia de tumor primario.
 - ▶ T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
 - T1a; Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
 - T1b; Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido resecado.
 - T1c; Tumor identificado mediante biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).
 - ▶ T2: Tumor confinado en la próstata.
 - T2a; El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
 - T2b; El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
 - T2c; El tumor abarca ambos lóbulos.
 - ▶ T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
 - T3a; Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

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

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

● N (ganglios linfáticos regionales)

▶ Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

▶ N1: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

▶ N2: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

● M (metástasis a distancia)

▶ Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

▶ M0: No hay metástasis a distancia.

▶ M1: Metástasis a distancia.

◦ M1a; Ganglio/s linfático/s no regionales.

◦ M1b; Hueso/s.

◦ M1c; Otras localizaciones.

- *Escala de Gleason (modificada) de la biopsia* [4]: grado histopatológico del tumor. Es el factor pronóstico de respuesta al tratamiento más fuerte. Es la suma del primer y segundo grado de Gleason más dominantes.

- *Escala de D'Amico* [5]: clasifica los pacientes en grupos de riesgo de recidiva tras cirugía o radioterapia.

● Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml.

● Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).

● Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.

- *Nomograma de Briganti* [6]; nos indica que pacientes son subsidiarios de linfadenectomía por alta probabilidad de afectación linfática del CaP. Actualmente es el único nomograma validado externamente y basado en linfadenectomías extendidas (las indicadas en el momento actual).

Antes de decidir que tratamiento realizar debemos ayudarnos de todas las variables antes descritas. Estas clasificaciones y nomogramas no son exactas por lo que el estudio de nuevas variables o marcadores puede mejorar nuestro conocimiento de la enfermedad.

Distancia anogenital, un nuevo marcador a estudio:

La distancia anogenital (AGD), definida como la distancia desde el centro del ano hasta los genitales (AGD_{AP}: medida desde la inserción dorsal del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano, y AGD_{AS}: medida desde la base posterior del escroto al borde superior del ano), es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos placentarios, siendo mayor en los varones que en las mujeres [7]. En animales se ha demostrado que la AGD se determina en el útero, persiste en la edad adulta y refleja el ambiente de andrógenos en la etapa prenatal [8-10]. Por otra parte, los estudios experimentales han demostrado que la AGD al nacer es un indicador de la exposición prenatal a andrógenos durante la ventana de desarrollo de la masculinización [7-11].

En los seres humanos, la exposición prenatal a la alteración endocrina se ha asociado con la AGD en niños [12] y se ha descrito que los niños con hipospadias y criptorquidia tienen una AGD más corta [13-14].

En los varones adultos la mayor parte de la literatura describe una relación entre los parámetros de AGD y los parámetros reproductivos [15-16]. Se ha descrito una fuerte correlación entre AGD_{AS} y todos los parámetros del espermograma (volumen, concentración de espermatozoides, motilidad, morfología, o recuento de espermatozoides móviles) y también con los niveles de hormonas reproductivas [16]. AGD más corto (como marcador de niveles bajos de testosterona prenatal) está asociada con infertilidad y mala calidad seminal [17-18]. La AGD es probable que sea estable durante toda la vida del individuo [17] y se ha asociado positivamente con los niveles séricos de testosterona en los varones y las mujeres adultas [16,19]

La glándula prostática es hormonalmente sensible, niveles altos de testosterona se asocian a próstatas de mayor tamaño [20]. Los niveles séricos de testosterona total se asocian con la incidencia [21], gravedad [22,23] y el pronóstico del cáncer de próstata [23]. Un estudio de casos y controles exploró la asociación entre la AGD y la aparición de CaP [24], pero ninguno ha abordado la relación entre la AGD y la

severidad del cáncer. El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre la AGD (como un marcador indirecto de entorno androgénico prenatal) y la gravedad del CaP previa al tratamiento quirúrgico, para de esa forma disponer de una herramienta más con la que predecir el comportamiento del CaP y poder elegir el mejor tratamiento posible para nuestros pacientes.



HIPOTESIS

- Una AGD (AGD_{AP} y AGD_{AS}) alargada se relaciona con mayor severidad prequirúrgica del CaP en términos de grado histológico, de extensión tumoral, de riesgo de recidiva bioquímica y riesgo de afectación linfática.



OBJETIVOS

Objetivo principal:

Analizar la severidad del cáncer de próstata previa a la cirugía en relación con las medidas de AGD (AGD_{AS} y AGD_{AP}).

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar si existe asociación entre la AGD (AGD_{AS} y AGD_{AP}) y el grado histopatológico del CaP.
- 2.- Analizar si existe asociación entre la AGD (AGD_{AS} y AGD_{AP}) y la extensión preoperatoria del CaP.
- 3.- Estudiar si existe asociación entre la AGD (AGD_{AS} y AGD_{AP}) y el riesgo de recidiva bioquímica según la escala de D'Amico.
- 4.- Determinar si existe asociación entre la AGD (AGD_{AS} y AGD_{AP}) y el riesgo de afectación linfática según el nomograma de Briganti.

METODOLOGÍA

Diseño.

Estudio transversal de pacientes intervenidos de cáncer de próstata para estudiar las medidas de AGD como biomarcadores clínicos.

Ámbito del estudio.

Servicio de Urología del Hospital Reina Sofía de Murcia. Se llevó a cabo desde noviembre de 2015 a junio de 2016.

Sujetos del estudio

Se incluyen en el estudio todos los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y que posteriormente han sido intervenidos mediante prostatectomía radical abierta o laparoscópica en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia desde abril de 2007 a julio de 2015, obteniéndose confirmación histológica posterior a la cirugía.

- *Criterios de inclusión:* pacientes que cumplan con lo descrito en el párrafo anterior, aceptando y firmando el consentimiento informado para entrar a formar parte del estudio.
- *Criterios de exclusión:* pacientes intervenidos en otros hospitales. Aquellos sin informe histopatológico correctamente completado. Pacientes que recibieron otros tratamientos que no fuera la cirugía. Aquellos a los que no se les realizó las medidas ya fuera por defecto anatómico o postural o por negación a formar parte del estudio.

Tamaño de la muestra

Mediante el programa para análisis epidemiológicos de datos EPIDAT se realizó el cálculo del tamaño muestral utilizando la comparación de medias independientes. Con una diferencia de medias a detectar de 7 puntos, una desviación estándar de 12,

una razón entre tamaños muestrales de 1, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% necesitaremos un tamaño muestral de 96 pacientes.

Aunque solo necesitamos a 96 pacientes, asumiendo que muchos no acudirán a la entrevista, nos ponemos en contacto con los 313 pacientes intervenidos proponiéndoles entrar a formar parte del estudio sin realizar ningún tipo de muestreo ya que seleccionamos a la totalidad. En total, 124 pacientes aceptaron participar, de los cuales 4 se excluyeron por información incompleta. Finalmente 120 pacientes realizaron el examen físico y andrológico necesario para el análisis.

Variables

Se estudiaron las siguientes variables:

1. *Información sobre estilo de vida*: Se incluye consumo de alcohol y tabaco, actividad física, medicación, enfermedades o desórdenes generales y andrológicos previos.

2. *Examen físico y andrológico*: Se realizó un examen físico completo, incluyendo medidas antropométricas (peso, altura, circunferencia de la cadera) y se tomó el peso con una báscula digital (Tanita 310GS) para calcular el índice de masa corporal (IMC). Se evaluó la presencia de varicocele, hidrocele, quiste de epidídimo u otras anomalías del escroto.

3. *Medidas de AGD*: Durante el examen físico se midieron las 2 distancias anogenitales (*figura 1*) a todos los sujetos del estudio como describe Mendiola et al en 2011 [17], a saber: a) medida desde la inserción dorsal del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano (AGD_{AP}) y b) medida desde la base posterior (primer pliegue) del escroto al borde superior del ano (AGD_{AS}). Todas las medidas se tomaron por triplicado usando un pie de rey digital (VWR Internacional, LLC, West Chester, PA, USA) en posición de litotomía con las piernas a 45° con respecto al torso confirmado por una regla de escuadra (*figura 2*). El periné se colocó en el borde de la mesa de exploración.

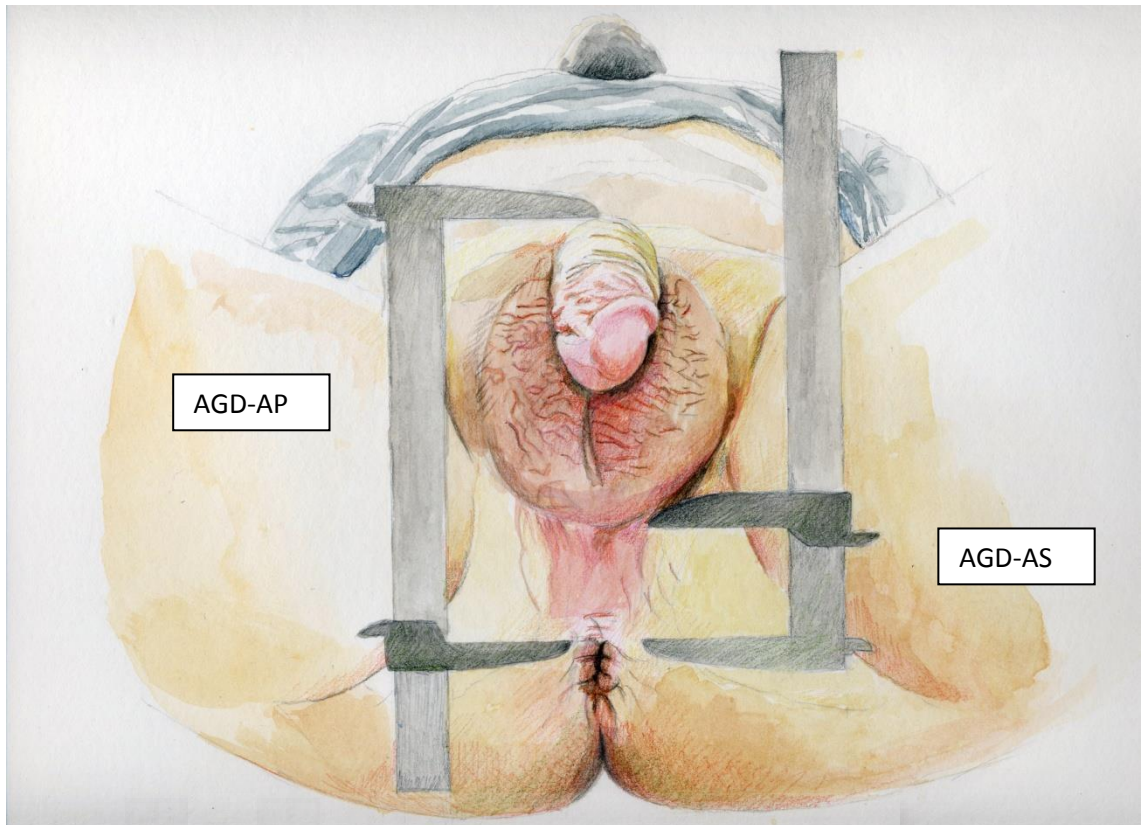


Figura 1, medición de AGD_{AS} y AGD_{AP}



Figura 2, posición del paciente

4. *Diagnóstico y severidad del cáncer de próstata:* Los pacientes son sujetos diagnosticados (y confirmados histológicamente) de cáncer de próstata en el Servicio de Urología. El examen microscópico del tejido extirpado en la biopsia (12 cilindros) se procesa siguiendo los procedimientos habituales incluyéndolos en parafina. A continuación, se seccionan a 3-4 micras usando hematoxilina-eosina para la tinción. Los criterios microscópicos para evaluar las lesiones en las muestras son los de la puntuación de Gleason modificada [4].

Se usó el sistema TNM precirugía de la *UICC* [3] para determinar el estadio tumoral. El sistema TNM se basa en 3 características: a) extensión del tumor primario (categoría T), b) afectación de ganglios linfáticos (categoría N) y c) extensión a distancia (categoría M). El estudio de extensión solo se realizó a los pacientes con riesgo intermedio o alto de recidiva según la clasificación de D'Amico. Este estudio se basa en la realización de una tomografía computerizada toracoabdominopélvica y una gammagrafía ósea de todo el cuerpo. También se determinó el nivel de PSA en sangre previo a la biopsia.

Una vez determinado el estadio TNM precirugía, el índice de Gleason y el PSA se determinó el grupo de riesgo al que pertenece el paciente siguiendo la clasificación establecida por D'Amico [5].

El riesgo de afectación linfática lo calculamos con el Nomograma de Briganti [6] obtenido a partir del Gleason primario y secundario de la biopsia, el PSA prebiopsia, el % de cilindros afectados y el estadio clínico del paciente.

5. *Historial médico familiar:* Información sobre enfermedades (especial interés en antecedentes de cáncer de próstata) y desórdenes reproductivos en los familiares de primer grado de todos los sujetos.

Recogida de datos

Una vez los pacientes han sido intervenidos de cáncer de próstata, el equipo del estudio es notificado, contactando con los pacientes para explicarles el estudio e invitarlos a participar en el mismo sin compensación económica. Si los pacientes aceptan participar se concertará una cita para realizar toda la recogida de variables indicada previamente (aproximadamente 14 pacientes serán entrevistados por tarde) tras la firma de un consentimiento informado (ANEXO I). Los datos

histopatológicos se extraen de la historia informatizada del hospital. Estos datos más el resto de datos necesarios para el estudio se recogen en cuestionarios (ANEXO II-III), algunos de los cuales serán rellenados por el investigador y otros por el paciente con ayuda directa del investigador. El equipo que realiza las medidas no conoce en ningún momento la severidad del CaP del paciente. Otras dos personas son las encargadas de introducir los datos en bases de datos separadas para luego cruzarlas y comprobar errores.

Análisis de datos

Los estadísticos descriptivos de las variables clínicas y demográficas de los pacientes con CaP se muestran usando datos crudos. Media, desviación estándar (SD), la mediana y los percentiles 25 y 75 se calcularon para los datos continuos y se analizó la distribución de las variables cuantitativas para comprobar si seguían una distribución normal con la prueba de Kolgomorov-Smirnov. Las frecuencias y proporciones se utilizaron para las variables categóricas. Como el tamaño de los grupos categóricos no era equilibrado, la comparación de las diferencias fue realizada utilizando pruebas no paramétricas. Se realizaron pruebas de Mann-Whitney para comparar las medianas de AGD entre las variables con dos categorías de gravedad del tumor y pruebas de Kruskal-Wallis para las variables con tres categorías. También se calculó la media de AGD ajustado por el IMC para la comparación estadística. Los indicadores de severidad fueron categorizados cuando fue necesario; la severidad de la biopsia fue evaluada mediante la puntuación de Gleason en tres categorías (6 o <6; 7 (3 + 4 y 4 + 3), la cantidad de antígeno específico prostático preoperatorio (PSA) (ng / ml) (≤ 10 , 11-20 y > 20), el porcentaje de cilindros afectados de la biopsia (≤ 40 y > 40), el nomograma de Briganti y la escala de D'Amico. Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación estadística se fijó en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 20.0 IBM (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

Dificultades y limitaciones

Nuestra población era pequeña y limitada en edad y origen étnico y por lo tanto no podemos generalizar los resultados obtenidos para las mediciones de AGD. Hay

pruebas de la estabilidad de la AGD durante toda la vida en estudios con animales, pero aún no tenemos información consistente en los seres humanos, ya que los estudios con AGD son relativamente recientes. Hemos tenido en cuenta en el análisis los posibles factores de confusión como el IMC. Una limitación del estudio puede estar en relación con su diseño transversal que incluyó casos prevalentes, provocando que los casos más graves o con mayor mortalidad puedan no estar representados en el estudio. Otra limitación del estudio se relaciona con el proceso de reclutamiento de los sujetos a estudio. Se estableció contacto con los pacientes que habían sido tratados en el hospital entre los años 2007 y 2015 de CaP. Sólo alrededor de un tercio de ellos estaban disponibles para la medición y el estudio. A pesar de que el nivel de participación voluntaria puede ser normal o incluso elevado si se compara con otros estudios clínicos, el sesgo de selección no puede ser descartado, y por lo tanto se necesitan más estudios con diferentes poblaciones para confirmar estos hallazgos.



ASPECTOS ETICOS

Todos los sujetos fueron informados acerca del propósito de este estudio y firmaron un consentimiento informado para poder participar en el mismo. El presente estudio respeta la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (WMA) y la *Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe*. Las muestras biológicas fueron manipuladas siguiendo la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. Con respecto a la confidencialidad de los pacientes, protocolos y procedimientos se procedió según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos Personales. El presente estudio tiene la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y de la Comisión de Ética de la Investigación de la Universidad de Murcia.



PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo del proyecto.

Duración desde Noviembre de 2015 a Junio de 2016.

- Noviembre;

- Búsqueda bibliográfica en las principales bases.
- Reunión del equipo para organizar el desarrollo del proyecto y acordar fechas de diversas actividades y tareas.
- Elaborar la base de datos, encuestas y consentimiento informado de los pacientes.
- Llamadas telefónicas a los pacientes para citarlos a la entrevista.

- De Diciembre a Marzo;

- Recogida de datos. Se realizara por 2 investigadores recogiendo las medidas de 14 pacientes cada tarde.
- Introducción de los datos en dos ordenadores. Un investigador (diferente de los que recogen las medidas) para cada ordenador.
- Cruce de base de datos y corrección de errores por otro investigador.
- Reuniones mensuales para conocer avances.

- Abril;

- Análisis estadísticos de los datos.
- Inicio de escritura del trabajo.

- Mayo y Junio;

- Finalización de la escritura y corrección.

Todas las entrevistas a los pacientes se realizan en las consultas de Urología en la tercera planta del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Las reuniones tendrán lugar en la sala de sesiones de Urología de este mismo hospital.

Distribución de las tareas

- Investigador Principal; Carlos Sánchez Rodríguez (FEA de Urología). Se encarga de dirigir la investigación, búsqueda bibliográfica, recogida de datos, análisis de datos y de la elaboración del manuscrito.
- Investigadores clínicos; Julián Oñate Celdrán (FEA de Urología), se encargará de llamar a los pacientes y de la recogida de datos. Paula Samper Mateo y Damián García Escudero (Residentes de Urología), se encargará de la introducción de datos en cada ordenador. Ana Vílchez Costas (Residente de Urología), se encargará de cruzar los datos de ambos ordenadores y corrección de errores.

Experiencia del equipo investigador

Todos los participantes antes nombrados son urólogos o residentes de urología en el H. General Universitario Reina Sofía excepto Carlos Sánchez Rodríguez que ejerce de Urólogo en el H. Universitario Rafael Méndez de Lorca.

Todos tienen experiencia como investigadores secundarios en proyectos relacionados con la medida de la distancia anogenital:

- Estudio de casos y controles sobre los factores preventivos y de riesgo relacionados con la salud reproductiva y la calidad seminal masculina.
- Distancia anogenital: un nuevo biomarcador de interés clínico en cáncer de próstata.

Plan de difusión

1.- Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico:

Este proyecto se prevee que tenga un gran impacto clínico y asistencial ya que son muchas las dificultades que encontramos en la práctica clínica habitual a la hora de disponer de suficientes datos preoperatorios con los que poder predecir la futura evolución del cáncer de próstata y su tratamiento más adecuado. Al disponer de la AGD como nuevo marcador de severidad podremos acercarnos más a conocer la severidad del CaP de nuestro paciente y de esa forma individualizar el tratamiento.

Con mas estudios como este se podría incluir la DAG en los nomogramas y en los protocolos de los Servicios de Urología.

2.- Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico:

El impacto bibliométrico puede ser igualmente elevado debido a la escasez de estudios en esta línea de investigación. Así está previsto la publicación de los resultados en revistas especializadas a nivel internacional como "Andrology". Además se difundirán los resultados en diferentes eventos científicos de carácter nacional, entre otros, el Congreso Nacional de Urología.

Medios disponibles para la realización del proyecto.

RECURSOS HUMANOS:

La iniciativa de este proyecto parte desde la Unidad de Medicina Preventiva y de la Unidad de Urología del hospital general universitario Reina Sofía, por tanto existe una implicación activa de todos los profesionales que las componen, tanto en el asesoramiento metodológico y como en el análisis de los datos cuantitativos y cualitativos.

RECURSOS MATERIALES:

El proyecto dispone de las infraestructuras necesarias para la realización de todas las actividades programadas. Dichas infraestructuras corresponden con las instalaciones del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

PRESUPUESTOS

-*Gastos de personal*: el personal ha sido seleccionado sin tener retribución económica alguna. Si que aparecerán en la autoría de los artículos y comunicaciones derivados de este trabajo.

-*Gastos de ejecución*: los gastos en este apartado derivarán de las inscripciones del congreso en el que se exponga el trabajo y del material de oficina necesario para las entrevistas (folios, fotocopias, bolígrafos). Calculamos 900 euros aproximadamente.

-*Gastos de viajes*: teniendo en cuenta que el congreso será nacional añadiremos 200 euros de gasolina y otros 50 por noche de hotel (en total cuatro noches). Añadiremos 40 euros en dieta por día. 560 euros aproximadamente.

-*Total*: 1460 euros.



RESULTADOS

Los pacientes tienen una edad media de 66,9 años (DE 6,5 años), son de raza caucásica (97,4%) y tienen un IMC medio de 29,5 kg / m² (DE 4,1 Kg / m²) (*Tabla 1*). En su mayoría son fumadores (69,2%) y sin antecedentes familiares de primer grado con CaP (73,1%).

Tabla 1; características demográficas y clínicas de los pacientes con CaP.

Variables	n		Media	SD	Mediana	Percentil	
	Validos	Descartad				25th	75th
Edad (años)	120	0	66.9	6.5	68.0	63.3	71.8
Peso (Kg)	120	0	82.2	12.4	83.0	72.0	91.0
Altura (cm)	120	0	166.8	6.3	167.0	162.0	171.0
IMC (Kg/m ²)	120	0	29.5	4.1	29.3	26.7	32.1
AGD _{AP}	120	0	120.8	12.5	119.7	112.0	128.0
AGD _{AS}	120	0	29.5	12.9	28.2	19.5	38.6
PSA Preoperatorio (ng/mL)	120	0	12.5	16.9	7.5	6.0	12.6
Cilindros afectados biopsia (%)	120	0	40.5	26.2	40.0	16.7	50.0

Los valores medios de AGD_{AP} y AGD_{AS} fueron 120,8 mm (DE 12,5 mm) y 29,5 mm (DE 12,9 mm), respectivamente. Los valores de PSA preoperatorios en suero variaron de 3,70 a 148 ng / ml, con casi dos tercios (65,8%) con valores \leq 10 ng / ml. Aproximadamente la mitad de los participantes (55,8%) tenían un grado de Gleason inferior a 6 en la biopsia de próstata, y alrededor de una cuarta parte de ellos (23,3%) tenían afectados más de un cuarenta por ciento de los cilindros de la biopsia. Siguiendo la clasificación D'Amico un 55% de los pacientes estaban en el grupo de bajo riesgo, el 28,3% tenían un riesgo intermedio, y el 16,7% fueron identificados en el grupo de alto riesgo. Un tercio de los pacientes (33,3%) tenían riesgo de afectación linfática según el nomograma Briganti [6]

La *Tabla 2* muestra los valores medios de AGD_{AS} en las diferentes categorías y clasificaciones de severidad CaP. En el análisis crudo, AGD_{AS} fue mayor en los

hombres con la mayor puntuación de Gleason ($p = 0,015$) y el grupo de riesgo más alto de D'Amico ($p = 0,048$). El análisis ajustado utilizando el IMC produjo resultados casi idénticos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los análisis utilizando AGD_{AP}.

Tabla 2 - Comparación de indicadores de severidad y medidas de AGD.

Variables	Frecuenc		AGD _{AP} ajustados	AGD _{AS} ajustados
	n	%	P-valor	P-valor
			Media (mm)	Media (mm)
PSA preop (ng/ml)			<i>p 0.974</i>	<i>p 1.295</i>
≤ 10	79	65.8	121,18	29,77
> 10 - 20	28	23.3	120,50	27,25
> 20	13	10.8	119,25	33,09
Cilindros afectados (%)			<i>p 0.507</i>	<i>p 0.468</i>
≤ 40	92	76.7	120,79	28,92
> 40	28	23.3	120,89	31,58
Escala Gleason			<i>p 0.649</i>	<i>p 0.016</i>
< 7	92	76.7	120,32	28,62
7	20	16.7	121,32	28,05
> 7	8	6.7	125,20	43,86
Briganti			<i>p 0.956</i>	<i>p 0.518</i>
Si	40	33.3	121,03	29,08
No	80	66.7	120,38	30,46
D'Amico			<i>p 0.494</i>	<i>p 0.050</i>
Bajo	66	55	121,56	28,65
Intermedio	34	28.3	118,53	27,38
Alto	20	16.7	122,22	36,16

Diferencias estadísticamente significativas: $P \leq 0.05$. Test de comparación: K-Wallis para PSA, escala de Gleason y D'Amico. Mann-Whitney para el resto de las variables.

DISCUSION

Hemos estudiado la hipótesis de si AGD, un biomarcador de la exposición prenatal a andrógenos, se asoció con la severidad de CaP. Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes con cáncer de próstata más agresivos tienen una AGD_{AS} alargada, lo que podría deberse a una mayor exposición a los andrógenos prenatales. Se encontró que una mayor puntuación en la escala de Gleason y en los grupos de riesgo de D'Amico se asocian con AGD_{AS} más largos. Nuestros resultados son consistentes con la hipótesis que sugiere que existe una asociación entre los niveles de testosterona y la gravedad del cáncer [21], así como con el riesgo de padecerlo [24]. Existe cierta evidencia de estudios observacionales que muestran que AGD_{AS} se asocia con niveles más altos de testosterona, tanto en hombres como en mujeres [16,19]. Una AGD_{AS} alargada es indicativo de un entorno hormonal prenatal más androgénico, y por lo tanto, puede facilitar una mayor proliferación de las células de Leydig que a su vez dará lugar a más altos niveles de andrógenos en la edad adulta [25]. Por lo tanto, tener un AGD_{AS} alargada ya implica una mayor probabilidad de tener una mayor testosterona en la edad adulta, y, por consiguiente, un mayor riesgo de padecer una forma más grave del cáncer de próstata [21]. Este es el primer estudio que aborda la relación entre la AGD y la gravedad CaP. No se encontró una asociación entre nomograma de Briganti y AGD_{AS}, probablemente porque el valor más importante de este nomograma (% cilindros afectados) no sea el mejor exponente de la cantidad de afectación tumoral que existe en la próstata (un cilindro puede estar afectado de manera completa o puede estar afectado en un 1% y en ambos casos supone el mismo valor para el nomograma).

En los animales, la distancia anogenital se ha demostrado que es un fenotipo estable que persiste toda la vida [26]. Si esto también es cierto en el ser humano sigue siendo desconocido en la actualidad, al igual que si alguno de los factores

potenciales podrían modificar la distancia anogenital después del nacimiento [10]. Sin embargo, un creciente número de estudios han descrito una asociación entre AGD_{AS} y la salud humana, lo que sugiere que la AGD es un marcador de exposición prenatal en los adultos.

En los varones adultos la mayor parte de la literatura sobre la AGD se ha dedicado a estudiar los parámetros reproductivos. Se ha encontrado una fuerte correlación entre AGD_{AS} con los parámetros del espermiograma y los niveles de hormonas reproductivas [16,18]. Una AGD más corta en los varones está asociada con infertilidad y mala calidad seminal [17]. Como en este estudio, la mayoría de estudios han descrito consistentemente asociaciones positivas con AGD_{AS} pero no con AGD_{AP}, aunque la importancia de las diferencias encontradas entre las dos mediciones es desconocido en la actualidad.

Varios mecanismos pueden explicar por qué un individuo puede tener una exposición relativamente menor a los andrógenos en el útero. En los seres humanos, la exposición prenatal a antiandrógenos se ha asociado con AGD acortada en los niños [27]. La alteración endocrina puede explicar que los niños con hipospadias y criptorquidia tengan una menor AGD [13]. Además de las alteraciones endocrinas, hay evidencia de que una mayor exposición de testosterona puede resultar en una AGD alargada [9,19].

El CaP es un tumor hormono-dependiente que se basa en la testosterona para su desarrollo y crecimiento [28]. Hay evidencia de asociación entre la incidencia de CaP y testosterona [29,30]. No obstante, los estudios sobre la asociación de la testosterona y el cáncer de próstata tienen una limitación importante, ya que es difícil estimar los niveles de testosterona reales en un individuo en la práctica clínica. En primer lugar, hay una gran variabilidad atribuida al método utilizado para medir la testosterona. En segundo lugar, los niveles de testosterona en un individuo

pueden ser muy variables. Por lo tanto, las estimaciones únicas no son un buen indicador de los niveles reales de testosterona. Por otro lado, AGD_{AS} puede proporcionar una buena estimación de la capacidad de reproducción congénita del individuo, ya que los estudios experimentales han demostrado que AGD al nacer es un marcador de la exposición prenatal a andrógenos durante la ventana de desarrollo de la masculinización [7,11].

Porcaro et al (2016) [23] ha sugerido recientemente que el CaP de alto riesgo se asoció significativamente tanto con niveles séricos de testosterona total más elevados como más bajos. De hecho, un estudio de casos y controles realizado en España llegó a la conclusión de que la distancia anogenital alargada se asoció con un menor riesgo de CaP [24]. Por el contrario un estudio que evalúa la relación de la longitud del segundo dedo (2D) y el cuarto dedo (4D) de la mano derecha, otro marcador de en el desarrollo sexual en el útero, encontró que una alta relación 2D:4D, que es el patrón típico femenino, se asoció con un riesgo menor de cáncer de próstata [31]. Estos resultados contradictorios pueden ser interpretados según la hipótesis [32] que representa una asociación no lineal en forma de U.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que aborda la relación entre la severidad de CaP y un marcador de la exposición androgénica en el útero. Hemos llegado a la conclusión de que los pacientes con AGD_{AS} alargada tenían una severidad mayor de CaP. Nuestros resultados, si son confirmados por otros estudios, pueden proporcionar información adicional útil para contribuir a evaluar la gravedad del CaP en cada paciente. Son necesarios nuevos estudios que incorporen pacientes de diferentes entornos y con protocolos de reclutamiento diferentes.

Nuestra intención es estudiar en futuras investigaciones la asociación de la AGD con parámetros de gravedad postoperatorios como los márgenes de la pieza quirúrgica o la recidiva bioquímica para de esta forma realizar un tratamiento más correcto y un seguimiento personalizado.



BIBLIOGRAFIA

- [1]Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8
- [2]Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2):71-96.
- [3]Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec;243-248.
- [4]Epstein JI, AllsbrookJr WC, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology, ISUP Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol.* 2005; 29:1228–42
- [5]D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
- [6]Briganti A, Larcher A, Abdollah F et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480–87.
- [7]Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, and Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1786-90.
- [8]Dean A, Smith LB, Macpherson S and Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35:330-9.
- [9]Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS et al. A mixture of the “anti-androgens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biolreprod.* 2004;71:1852–61.

- [10]Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010;33:279-87.
- [11]Sathyanarayana S, Beard L, Zhou C and Grady R. Measurement and correlates of ano-genital distance in healthy, newborn infants. *Int J Androl.* 2010;33(2):317-23.
- [12]Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S et al. Human anogenital distance: an update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod.* 2016;31(2):463–72.
- [13]Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB et al. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1577–80.
- [14]Jain VG and Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2343 –49.
- [15]Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH and Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia.* 2016;48:3–10.
- [16]Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE and Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol.* 2012;187:594-98.
- [17]Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F and Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):958-63.
- [18]Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R and Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. *PLoS One.* 2011;6(5):e18973.
- [19]Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2014;121(11):1359–64.

- [20]Huggins C and Clark PJ. Quantitative studies of prostatic secretion: The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs. *JEM*. 1940;72:747-62.
- [21]Boyle P, Koechlin A, Bota M et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostatespecific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int*. 2016;1-10. doi: 10.1111/bju.13417
- [22]Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, Longo DL, Metter EJ and Carter, H. B. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *BJU Int*. 2010;105:824–29.
- [23]Porcaro AB, Petroziello A, Brunelli M et al. High Testosterone Preoperative Plasma Levels Independently Predict Biopsy Gleason Score Upgrading in Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2016;96(4):470-8.
- [24]Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110:e707-10.
- [25]Wilson Jean D. Role of Androgens in Prostate Development. *EndocrinolMetabClin North Am*. 2011;40:577–90.
- [26]Hotchkiss AK, Lambright C, Ostby JS et al. Prenatal Testosterone Exposure Permanently Masculinizes Anogenital Distance, Nipple Development, and Reproductive Tract Morphology in Female Sprague-Dawley Rats. *Toxicol Sci*. 2007;96(2):335–45.
- [27]Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015;30(4):963-72.
- [28]Huggins C and Bergenstal DM. Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. *Clin Cancer Res*. 1952;12:134-141.
- [29]Michaud JE, Billups KL and Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *TherAdv Urol*. 2015;7(6):378–87.
- [30]Hyde Z, Flicker L, McCaul KA et al. Associations between testosterone levels and incident prostate, lung, and colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(8):1319-29.

[31]Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S et al. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2011;104:175–77.

[32]Salonia A, Abdollah F, Capitanio U et al. Serum Sex Steroids Depict a Nonlinear U-Shaped Association with High-Risk Prostate Cancer at Radical Prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(13):3648-57.



ANEXOS**ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

EL Sr. D. mayor de edad, con DNI nº reconoce mediante este documento que ha sido adecuado y ampliamente informado sobre el proyecto científico denominado: "Distancia anogenital: un nuevo biomarcador de interés clínico en cáncer de próstata".

El principal objetivo de este estudio es analizar la distancia anogenital como potencial biomarcador de cáncer de próstata. Se estudiará si existe una relación entre la distancia anogenital y la presencia de cáncer prostático o no, su severidad y síntomas clínicos.

Queda totalmente claro que la participación en el presente estudio es:

- Anónima
- Altruista
- Voluntaria

El presente estudio se efectúa bajo el amparo de la legislación vigente sobre protección de datos personales.

¿Podríamos contactarte en el futuro para otros estudios? Sí No

Comprendo la importancia de este documento y lo firmo dando mi consentimiento, en Murcia, a de de 201_

Grupo de Investigación en Salud Pública
y Epidemiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia

Firma del participante

DNI _____

ANEXO II- Estudio de casos y controles DAG

EXAMEN FÍSICO Y DETERMINACIONES CLÍNICAS

IMPORTANTE: Si el paciente presenta alguna **infección activa** en el tracto anogenital externo (p.e herpes genital, verrugas en la zona anogenital etc.) o **hemorroides externas** o no se puede **mantener en la posición adecuada** (baja flexibilidad, fractura o intervención quirúrgica en la zona), **NO se realizan las mediciones.**

1) ANTECEDENTES PERSONALES

EDAD:	PESO:	TALLA:	ETNIA:	ANTECEDENTES CaP:
Característica				Comentarios
a. Cicatrices de cirugía o lesiones en zona genital y perianal (incluye abdomen bajo)		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	
b. Pene		<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal	
c. Epidímino		<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal	
d. Presencia de varicocele		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	Testículo:
e. Presencia de hidrocele		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	Testículo:

2) PROTOCOLO DE MEDICIÓN: LITOTOMÍA CON PERNERAS

		1a medida	2a medida	3a medida
AGD_{AP}	a.	mm	b.	mm
			c.	mm
AGD_{AS}	d.	mm	e.	mm
			f.	mm

AGD_{AP}: Vértice anal superior – parte posterior del pene

AGD_{AS}: Vértice anal superior – primer pliegue escrotal

Medidas en posición de litotomía con ángulo de 45° entre el torso y las piernas

La cooperación fue: a.Muy buena b.Buena c.Regular d.Mala / Los resultados son: e.Fiables f.No fiables

Rellenar en caso de no realizar/realizar parcialmente las mediciones:

g. Imposible colocarse en la posición adecuada h. Infección activa en la zona anogenital i.Herida en la zona perianal

j. Hemorroides externas Otros Especificar.....

3) SEVERIDAD DEL TUMOR (a rellenar posteriormente por otro investigador)

-PSA preoperatorio

- Gleason Biopsia

-TNM

-Briganti

- D'AMICO

FACULTATIVO

ANEXO III. CUESTIONARIO ALCOHOL Y TABACO

CONSUMO DE TABACO

Pasamos a preguntarle por el consumo de tabaco a lo largo de su vida.

T.1. ¿Fuma o ha fumado a lo largo de su vida?

- ✍ Sí 1 --> **continuar en T.2**
 ✍ No 2 --> **Pasar siguiente sección (B.1)**

T.2. ¿Diría que ha fumado más de 100 cigarrillos ó 5 cajetillas de tabaco en su vida?

- ✍ Sí 1 --> **continuar en T.3**
 ✍ No 2 --> **Pasar siguiente sección (B.1)**

T.3. ¿A qué edad empezó a fumar con una frecuencia de más de un cigarrillo a la semana?

años

T.4. ¿Cuál de las siguientes formas describe mejor, en general, su consumo de tabaco durante la época en que ha sido fumador?

- ✍ Fuma o fumaba diariamente 1
 ✍ Fuma o fumaba aunque no diariamente ... 2

T.5. Aproximadamente, ¿qué cantidad de tabaco consumía o consume habitualmente?

✍ Cigarrillos día ó semana

T.6. Si ha dejado de fumar, ¿hace cuánto tiempo que lo dejó?

años meses

T.7. ¿Cuántas horas está expuesto en la actualidad al humo del tabaco de otras personas (en casa, trabajo, etc...)?

_____ horas/día

T.7. ¿ Consume cannabis o marihuana? 0 No 1 Sí

Si consume:

Número al a. día: _____; b.semana: _____; o c.mes: _____

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

B.1. ¿Usted diría que durante algún periodo de su vida ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos 1 vez al mes?

- ✍ Sí 1 --> **continuar en B.2**
 ✍ No 2 --> **Pase a siguiente sección.**

B.2. ¿A qué edad empezó a consumir este tipo de bebidas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

años

Hasta los 20 años--> **Continuar en B.3**

Después de los 20 años--> **Pase a siguiente sección**

B.3. Le voy a leer a continuación diferentes tipos de bebidas alcohólicas. ¿Con qué frecuencia consumía alguna de estas bebidas alcohólicas: cuando tenía entre 18 y 20 años?

Vino, cerveza, cava, sidra, vermouths, aperitivos y similares

- ✍ Más de una vez al día..... 1
 ✍ Una vez al día 2
 ✍ Varios días por semana..... 3
 ✍ Una vez a la semana..... 4
 ✍ Una o varias veces al mes..... 5
 ✍ Nunca o menos de una vez al mes..... 6
 ✍ No sabe..... 7
 ✍ No contesta9

Licores dulces y de frutas, como pera, manzana, pacharán, ..., o similar

- ✍ Más de una vez al día..... 1
 ✍ Una vez al día 2
 ✍ Varios días por semana..... 3
 ✍ Una vez a la semana..... 4
 ✍ Una o varias veces al mes..... 5
 ✍ Nunca o menos de una vez al mes..... 6
 ✍ No sabe..... 7
 ✍ No contesta9

Licores como güisqui, coñac, anís, ginebra, ron, aguardientes, ..., o similares (sólitos o combinados/cubatas)

- ✍ Más de una vez al día..... 1
 ✍ Una vez al día..... 2
 ✍ Varios días por semana..... 3
 ✍ Una vez a la semana..... 4
 ✍ Una o varias veces al mes..... 5
 ✍ Nunca o menos de una vez al mes..... 6
 ✍ No sabe..... 7
 ✍ No contesta 8

